

DE BLOEDAFBRAAK BIJ KINDERANAEMIËN

Lane Medical Library

H. BEEKMAN

DE BLOEDAFBRAAK BIJ
KINDERANAEMIËN



Digitized by the Internet Archive
in 2026

DE BLOEDAFBRAAK BIJ KINDERANAEMIËN

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE
RIJKS-UNIVERSITEIT TE GRONINGEN, OP
GEZAG VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS
PROF. DR. J. M. N. KAPTEIJN, HOOGLEERAAR
IN DE FACULTEIT DER LETTEREN EN WIJS-
BEGEERTE, TEGEN DE BEDENKINGEN VAN
DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE
VERDEDIGEN OP DEN 16 DECEMBER 1940,
DES NAMIDDAGS OM 3 UUR

DOOR

HENDRIKJE BEEKMAN

GEBOREN TE GRONINGEN

AAN DE NAGEDACHTENIS
VAN MIJN OUDERS

B

ij het einde mijner Academische studiën betuig ik mijnen hartelijken dank aan U, Hoogleeraren, Lectoren en Privaatdocenten der Natuurphilosophische en Medische Faculteit van de Universiteit te Groningen.

Hooggeleerde van Lookeren Campagne, Hooggeachte Promotor, aan U ben ik grooten dank verschuldigd voor de jaren, die ik als assistente bij U heb mogen werken. Door Uw veelomvattende kennis en belangstelling op het gebied der kindergeneeskunde heb ik dit specialisme leren kennen en liefhebben.

Aan U ook mijnen dank voor de welwillende hulp en voorlichting bij het bewerken van mijn proefschrift van U ondervonden.

Met eerbied herdenk ik de nagedachtenis van Professor Polak Daniëls, onder wiens ervaren leiding ik eenige tijd als assistente werkzaam mocht zijn.

Mede door de vriendschappelijke samenwerking met de assistenten van de Interne Kliniek en door hun belangstellende hulp was deze tijd een prettige en leerzame periode in mijn studiejaren.

Ook mijn collega's van het Kinderziekenhuis dank ik voor de hulp, die ze steeds bereid waren mij te verleen. U, mejuffrouw Maschhaupt ben ik zeer erkentelijk voor Uw raadgevingen bij het technische gedeelte van het onderzoek.

Rest mij nog een woord van dank te richten tot den Heer Hoeksema voor het verzorgen der photographieën.

Tenslotte wil ik nog Mevrouw Loos hartelijk dank zeggen voor het typen van het proefschrift.

INLEIDING.

De normale samenstelling van het roode bloed berust op een evenwichtstoestand tusschen het bloedaanmaakproces en het bloedaafbraakproces.

Iedere anaemie (afgezien van een anaemie door bloedverlies) is het gevolg van een stoornis in dit evenwicht; zoo geeft evenzeer een verhoogde bloedaafbraak zonder een evenredig verhoogde bloedaanmaak als een verminderde bloedaanmaak zonder een evenredig verminderde bloedaafbraak een anaemie.

Voor het onderzoek naar de pathogenese van een anaemie is het van belang, de factoren gestoorde bloedaanmaak en verhoogde bloedaafbraak goed te kunnen herkennen en tevens is het van belang, zich een indruk te kunnen vormen over den aard van de stoornis, die aanleiding geeft tot den verminderden bloedaanmaak of de vermeerderde bloedaafbraak. Een dergelijke diagnostiek kan vooral ook van belang zijn voor het stellen van de prognose van een anaemie en het kiezen der juiste therapie.

Een stoornis in de bloedvorming kan ontstaan door een directe beschadiging van het bloedvormende weefsel in het beenmerg (door bacterie-toxinen, chemische giften, pathologische processen van bot of beenmerg): hypoplastische- of aplastische anaemiën; een stoornis in de bloedvorming kan echter ook optreden door de afwezigheid van een stof, die noodzakelijk is voor het bloedaanmaakproces: deficientie-anaemiën. Hierbij kan nu ontbreken een stof, die deel uitmaakt van de roode bloedkleurstof zelf, zooals het ijzer: ferriprive anaemiën. In de tweede plaats kan er bij de deficientie-anaemiën gebrek zijn aan stoffen, die geen deel uitmaken van het haemoglobinemolecuul, maar die toch noodig zijn voor het bloedaanmaakproces. Zoo kent men den leverfactor van Castle; bij gebrek hieraan ontstaat een stoornis in de bloedvorming en zou men de megaloblastische bloedvorming zien optreden; verder kent men een aantal metalen, Cu, Mn, Co, e.a., die ook een rol spelen bij de bloedvorming, waarschijnlijk als katalysatoren; ook vitamine C zou volgens veel onderzoekers beteekenis hebben voor de bloedvorming, maar welke functie het vitamine hierbij heeft, is tot dusver onbekend; evenzoo is onbekend de functie van het

thyroxine; wel weten we, dat myxoedeem zeer dikwijls gepaard gaat met een anaëmie.

Het tekort bij deze deficientie-anaemiën kan nu ontstaan door „een echt gebrek” aan deze stof (b.v. te weinig ijzer in het voedsel), maar de deficientie kan ook voorwaardelijk zijn, wanneer er wel voldoende van de stof aanwezig is, maar deze door bepaalde omstandigheden niet op de bloedvorming kan werken, b.v. door een resorptiestoornis in den darm.

Tenslotte kent men ook nog anaemiën, waarbij volgens de opvatting van talrijke onderzoekers primair de bloedvorming constitutioneel afwijkt van de normale bloedaanmaak, een dergelijke ziekte is o.a. volgens de opvatting van Naegeli en vele anderen de haemolytische icterus met zijn sphaerocytose. Secundair is dan de afbraak versterkt.

Een versterkte bloedaafbraak kan het gevolg zijn van een directe toxische inwerking op de roode bloedlichaampjes (door chemische vergiften of bacterie toxinen) of van een vernietiging van de roode bloedlichaampjes, b.v. door malariaparasieten.

Een versterkte bloedaafbraak kan echter, zooals reeds vermeld, ook het gevolg zijn van een stoornis in de bloedvorming, waardoor roode bloedlichaampjes worden gevormd, die minderwaardig zijn. Dit ziet men b.v. bij de anaemiën, die het gevolg zijn van een gebrek aan leverfactor; de erythrocyten, die hier gevormd worden zijn minder resistent en daardoor is de bloedaafbraak secundair verhoogd. Ook bij de hypochrome anaemiën door een ijzerdeficientie zou een minderwaardigheid der erythrocyten kunnen voorkomen en zou ook een vermeerderde haemolyse kunnen optreden (*Heilmeijer*).

Een primaire stoornis in de bloedvorming kan dus aanleiding geven tot een vermeerderde bloedaafbraak. Omgekeerd kan een verhoogde bloedaafbraak met reactief verhoogde aanmaak op haar beurt secundair voeren tot een deficientie en zoo tot een stoornis in de bloedvorming en het is bij dergelijke gevallen soms moeilijk uit te maken wat primair is, de stoornis in de bloedvorming, of de stoornis in de bloedaafbraak.

Het nieuwere anaemie onderzoek stelt ons nu in staat dit bloedaanmaak- en bloedaafbraakproces nader te bestudeeren en ons op deze wijze een oordeel te vormen over de verschillende factoren, die bij een bepaald geval van anaemie een rol spelen.

Zoo kennen we als maat voor de erythropoëse het reticulocytengetal; behoudens bepaalde uitzonderingen wijst toch een verhoogd reticulocytengetal op een versterkte bloedaanmaak, een

verlaagd reticulocytengetal op een verminderde bloedaanmaak. Verder kunnen de kleurindex, het gekleurde bloeditstrijkpreparaat, het onderzoek van het sternummerg, de bepaling van het celvolume en den celdiameter (curven volgens Price Jones) ons ook belangrijke inlichtingen geven over een stoornis in de bloedvorming. Bij gebrek aan den leverfactor treedt een anaemie op met een verhoogde kleurindex; in het gekleurde bloedpreparaat en het sternumpunctaat vindt men de megaloblastische reactie: het celvolume en de celdiameter zijn vergroot.

Bij een gestoorde bloedvorming door ijzergebrek vindt men een anaemie met een verlaagde kleurindex, in het gekleurde bloedpreparaat en het sternummerg vindt men de normoblastische reactie: het celvolume is sterk afgenomen, terwijl de diameter meestal normaal is, zoodat men te maken heeft met zeer platte cellen.

Als derde voorbeeld kan men noemen het vinden van de constitutioneele eigenaardigheden van de roode bloedcellen bij de familiäre haemolytische icterus, door het bepalen van het celvolume, dat normaal of vergroot is en de diameter die klein is; men heeft dus in dat geval te maken met bolvormige cellen, de z.g.n. sphaerocyten.

Daartegenover kunnen andere bevindingen het ons mogelijk maken te besluiten tot het bestaan van een versterkte bloedafbraak. Zoo kan hierop wijzen een vermeerdering van de bloedafbraakproducten in bloed, urine en faeces. Ook een zeer levendige regeneratie zonder evenredige stijging van het haemoglobinegehalte en erythrocytengetal kan ons vermoeden vestigen op een vermeerderde bloedafbraak. Voorts kan een miltzwelling een aanwijzing zijn voor het bestaan van een verhoogde bloedafbraak en in bepaalde gevallen kunnen vorm- en resistentieveranderingen der erythrocyten een reden zijn om het bloedafbraakproces nauwkeuriger te bestudeeren.

In bepaalde gevallen kan het nu, zoowel voor de diagnostiek als voor de beoordeeling van het beloop en het effect der therapie van een anaemie wenschelijk zijn deze bloedafbraak meer quantitatief te meten. Hiervoor komen nu in de eerste plaats in aanmerking die methoden, die de productie van de galkleurstoffen meten, n.l. de indirecte reactie van Heijmans van den Berg in het bloedsérum en de bepaling van de galkleurstoffenuitscheiding met urine en faeces. Daarnaast kan men volgens sommige onderzoekers gebruik maken van de bepaling van het serumijzergehalte van het bloed, daar dit ijzer ook als afbraakproduct van het haemoglobine

in de circulatie zou komen, evenals de galkleurstoffen.

In het hier volgende onderzoek is getracht zich rekenschap te geven van de waarde van deze quantitatieve onderzoekingsmethoden bij de bestudeering van de factor haemolyse bij kinderanaemiën. Hiertoe is bij een aantal gezonde kinderen en kinderen met verschillende vormen van anaemie een onderzoek met deze methoden ingesteld en de daarbij verkregen gegevens zijn vergeleken met de overige bij de klinische observatie verkregen gegevens.

HOOFDSTUK I.

De quantitatieve bepaling van de galkleurstoffen in urine en faeces als maat voor de bloedafbraak.

Oorspronkelijk hebben zich vooral *Adler* en *Eppinger* met dit vraagstuk bezig gehouden.

Bij de bepaling van de galkleurstoffenuitscheiding als maat voor de bloedafbraak doen zich verschillende vragen voor:

1. Talrijke onderzoekers hebben zich de vraag gesteld of er misschien nog behalve het haemoglobine een andere bron is voor het urobiline in de faeces en urine.

Zoo heeft *Morawitz* het spierhaemoglobine genoemd als tweede bron voor het urobiline. Volgens *Paschkis* kan dit echter nooit van grooten invloed zijn op de intensiteit van het bloedafbraakproces: er is namelijk geen reden om aan te nemen, dat bij bloedziekten, waarbij een vermeerderde bloedafbraak optreedt, ook een vermeerderde afbraak zou zijn van het spierhaemoglobine.

De theorie van *Whipple* is ook, dat er behalve de bloedkleurstof nog andere bronnen zijn voor de galkleurstof en het urobiline; *Whipple* neemt namelijk aan, dat de galkleurstof ook afkomstig zou zijn van een hypothetisch „pigment complex”, dat gevormd zou worden zoowel uit voedselbestanddeelen als uit de afbraakproducten van lichaamscellen. Zoowel *Paschkis* als *Heilmeijer* voeren talrijke argumenten aan tegen deze theorie; een bezwaar ervan is vooral dat de proeven over de urobilineuitscheiding, die als argumentatie gediend hebben, veel te kort van duur zijn geweest.

2. De tweede vraag, die men zich heeft gesteld, is de vraag of haemoglobine nog op een andere wijze kan worden afgebroken, waarbij andere afbraakproducten ontstaan.

Zoo heeft *Heilmeijer* aangetoond, dat er, behalve het normale proces van de bloedafbraak tot bilirubine, nog andere producten zijn van haemoglobineafbraak en wel:

- a. de urinekleurstoffen (uroerythrine en urochroom B). Dit aandeel van de bloedafbraak speelt echter slechts een zeer ondergeschikte rol volgens *Heilmeijer*, die deze vermeerdering van de urinekleurstoffen heeft bepaald.
- b. Onder bepaalde omstandigheden (b.v. de perniciose

anaemie) vindt men een pathologische bloedafbraak, die leidt tot het optreden van haematine in het bloedserum en porphyrinen in de urine en faeces; ook deze vorm van afbraak treedt wat quantiteit betreft ver op den achtergrond ten opzichte van den gewonen weg van bloedafbraak.

3. Een derde meer belangrijke vraag is die van de mogelijke terugresorptie van het urobiline in den darm.

Eppinger heeft reeds aangetoond, dat slechts een deel van het bij de bloedafbraak gevormde bilirubine als urobiline tot uitscheiding komt.

Voor de terugresorptie van urobiline uit den darm pleiten verschillende feiten:

- a. De proeven van *Müller, Brown, Mc. Master, etc.*; deze onderzoekers voerden honden met schapegal; in de fistelgal van deze honden vonden ze dan kleurstoffen terug, die typisch waren voor de schapegal.
- b. *Jacobs en Scheffer* vonden gedurende de phenylhydrazine-behandeling van een patiënt met polycythaemie slechts $\frac{1}{3}$ van de hoeveelheid urobiline, die ze zouden moeten vinden volgens berekening. Ook proeven van *Heilmeijer* met bloedgiften geven een lagere urobilineuitscheiding, dan overeenkomt met de bloedafbraak.
- c. Bij obstipatie vindt men een afname van de urobiline-hoeveelheid in de faeces en een toename van de urobiline-hoeveelheid in de urine.

Volgens *Heilmeijer en Paschkis* is nu deze terugresorptie onder physiologische omstandigheden zeer gering; verder zal deze teruggeresorbeerde hoeveelheid urobiline grootendeels in de lever terecht komen en de lever zal deze urobiline weer uitscheiden in den darm, of als urobiline of als bilirubine (na reoxydatie), zoodat tenslotte toch alle urobiline weer in den darm terugkomt.

Er zou dus een „enterohepatische kringloop” zijn van het urobiline, maar tenslotte komt toch alle urobiline terecht in faeces en urine.

4. De 4e vraag is die naar het weer gebruiken van de pigmentafbraakproducten voor de synthese van haemoglobine.

Paschkis heeft gevonden, dat er bepaalde omstandigheden zijn, waaronder de pigmentafbraakproducten niet worden uitgescheiden, maar weer worden gebruikt, waarschijnlijk voor de haemoglobinesynthese. Hierop wijzen o.a. proeven van *Brown*,

Mc. Master en Rous, die bij een galfistelhond met een anaemie citraatbloed transfundeerden; in de eerste periode na het inspuiten bleef de galkleurstofexcretie achter bij de haemoglobineafbraak. Er kunnen dus pigmentmassa's teruggehouden worden, die moeten dienen voor de haemoglobinesynthese. Ook *Heilmeijer* noemt het voorkomen van dezen storenden factor en ook *Josephs* spreekt van „a sparing action” bij de excretie van galkleurstoffen in sommige toestanden, waarin het lichaam bezig is haemoglobine te vormen.

5. Belangrijk is de vraag naar den invloed van de voeding op de urobilineuitscheiding.

Er zijn veel onderzoeken over den invloed van de voeding op de urobilineuitscheiding in de faeces. De verschillende onderzoekers zijn het er over eens, dat vleeschvoeding een vermeerdering geeft van de urobilineuitscheiding (*Adler, Sachs, Morawitz, Kühl en Bang, Singer, Lichtenstein, enz.*).

Over den invloed van het vet in de voeding vindt men nog verschillende meeningen, b.v. *Adler en Sachs* meenen, dat vet een vermindering geeft van de urobilineuitscheiding, daarentegen meenen *Bang, Salomon, Singer en Glanzmann*, dat vetvoeding een vermeerdering geeft van de urobilineuitscheiding.

Over de verklaring van den invloed van het voedsel op de urobilineuitscheiding heerscht ook nog geen eensgezindheid: zoo is er één meening, die den invloed van de voeding verklaart als een invloed op de bloedafbraak; hiervoor zou pleiten dat men in toestanden van vermeerderde urobilineuitscheiding door een bepaalde voeding ook een vermeerderden bloedaanmaak vindt (*Heilmeijer, Morawitz en Kühl, Glanzmann, Eppinger*). *Singer* meent daarentegen, dat de invloed van de voeding in hoofdzaak een cholagoge is; hij heeft namelijk gezien, dat vleesch- en vetvoeding, die een sterke cholagoge werking hebben, een hogere urobilineuitscheiding gaven.

Lichtenstein meent, dat de geringe uitscheiding bij vegetariërs komt door de zure reactie van de faeces in deze gevallen. Door deze zure reactie zal een deel van het urobilinogeen weer worden teruggevormd in urobiline en deze urobiline, die secundair ontstaan is, zou in tegenstelling met de native urobiline, die men in neutrale of alkalische faeces vindt, moeilijk te reduceeren zijn met ferrosulfaat en loog.

6. Een factor, die zeker beteekenis heeft bij het urobiline-vraagstuk is de factor van de leverfunctie.

Bij functiestoornissen van de lever is deze niet in staat, de bloedafbraakproducten uit te scheiden. Bij leverfunctiestoornissen ziet men dus een afname van de urobilinehoeveelheid in de faeces, tevens een toename van de urobilinehoeveelheid in de urine, dit als gevolg daarvan, dat de zieke lever niet in staat is, het uit de darm teruggeresorbeerde urobiline weer uit te scheiden.

Bij een normale leverfunctie is de urobilineuitscheiding in de urine $\pm 1\%$ van de urobilineuitscheiding in de faeces. Bij leverfunctiestoornissen stijgt dit urobilinequotient $= \frac{\text{hoeveelheid urobiline uitgescheiden in de urine}}{\text{hoeveelheid urobiline uitgescheiden in de faeces}}$. Ook stijgt dit urobilinequotient wanneer de leverfunctie relatief insufficiënt is, wanneer namelijk de bloedafbraak zeer sterk is en de lever deze pigmentafbraakproducten niet alle kan verwerken.

Bij zuigelingen en jonge kinderen schijnt de lever in dit opzicht een groote accommodatiebreedte te bezitten: bij talrijke haemolytische anaemiën met een zeer sterk verhoogde bloedafbraak vond ik steeds slechts een zwak positieve of zelfs negatieve urobiline-reactie in de urine. Dit zelfde feit is ook *Glanzmann* opgevallen, namelijk dat bij kinderen van zeer jongen leeftijd met duidelijk haemolytische anaemiën zelden een urobilinurie wordt gevonden.

7. Als laatste vraag wil ik dan nog noemen de vraag naar den invloed van de darmflora op de urobilineuitscheiding.

In den darm zou door reductieprocessen onder invloed van de darmbacteriën uit het bilirubine urobilinogeen en urobiline worden gevormd. Wanneer er nu een darmflora is, waarbij hoofdzakelijk gistingverwekkers aanwezig zijn, dan zal het bilirubine niet gereduceerd worden, maar als zoodanig worden uitgescheiden. Dit is het geval bij jonge borstkinderen. Geleidelijk vermindert dan de hoeveelheid bilirubine en treedt er urobiline in de faeces op al naar de voeding. Bij kunstmatig gevoede kinderen verschijnen het urobiline en urobilinogeen op jongeren leeftijd en vermindert de bilirubinehoeveelheid in de faeces sneller dan bij borstkinderen door het verschil in darmflora, n.l. bij de kunstmatige voeding treden meer rottingsprocessen in den darm op den voorgrond.

Tenslotte moet men volgens *Paschkis* ook nog rekening houden met vernietiging van urobiline in den darm; bij diarrheeën namelijk is de faeces dikwijls zeer urobilinearm.

Wanneer men nu rekening houdt met deze storende factoren

en dus de urobilineuitscheiding in de faeces bepaalt over meerdere dagen bij een zoo mogelijk constant gehouden voeding en een geregelde defaecatie, dan mag men (volgens *Terwen, Lichtenstein, Heilmeijer en Paschkis*), hoewel de urobilineuitscheiding geen exacte maat is voor de bloedafbraak, deze urobilineuitscheiding toch beschouwen als een bepaling, waardoor men een goed inzicht krijgt in de sterkte van de bloedafbraak.

Men moet hierbij tevens natuurlijk rekening houden met de totale hoeveelheid haemoglobine. Daarom hebben *Terwen en Lichtenstein* ingesteld de z.g.n. „index voor de bloedafbraak”

$$\frac{70}{P} \times \frac{100}{H} \times \frac{U}{150}$$

P = lichaamsgewicht (norm. 70 K.G.).

H = haemoglobinegehalte (norm. 100 %).

U = uitgescheiden urobilinogeen volgens *Terwen*
(norm. 150 mgr. p. 24 uur).

Paschkis, Heilmeijer, Belonogowa, enz. drukken de bloedafbraakindex uit in de hoeveelheid urobiline, per dag uitgescheiden in mgr. per 100 gram circuleerend haemoglobine. De totale hoeveelheid circuleerend haemoglobine kan men nu berekenen uit het lichaamsgewicht en het haemoglobinegehalte van het bloed (b.v. *Belonogowa* rekent de totale hoeveelheid bloed als 1/20 van het lichaamsgewicht en neemt als haemoglobinegehalte 14 gr. % aan). Dit kan volgens *Heilmeijer* wel in physiologische omstandigheden, maar in pathologische omstandigheden, vooral bij anaemiën, mag men de totale hoeveelheid haemoglobine niet berekenen uit het lichaamsgewicht, maar moet men het bloedvolume bepalen door b.v. de inspuiting van congorood en hieruit de totale hoeveelheid haemoglobine bepalen. Volgens *Belonogowa* bedraagt de bloedafbraakindex voor normale personen ± 30 , terwijl *Heilmeijer en Oetzel* hiervoor waarden opgeven van 10.3—22.8.

In de literatuur heb ik de volgende gegevens kunnen vinden over de galkleurstoffenuitscheiding met de faeces bij niet anaemische en anaemische kinderen.

Glanzmann heeft hierover tal van onderzoeken verricht. Het belangrijkste resultaat daarvan lijkt mij het feit, dat *Glanzmann* bij een drietal alimentaire anaemiën, die gepaard gingen met een plastisch bloedbeeld, een leververgrooting en een milttumor, een verhoogde urobilineuitscheiding vond. Hij schrijft deze vermeer-

derde urobilineuitscheiding toe aan den invloed van het vet uit de voeding. Hij toont dit dan ook aan door achtereenvolgens bij hetzelfde kind den invloed na te gaan van eiwitten, koolhydraten en vetten op de urobilineuitscheiding: bij de vetvoeding zag hij een vermeerderde urobilineuitscheiding, bij het koolhydraatrijke diët een verminderde urobilineuitscheiding.

Glanzmann verklaart nu die vermeerderde urobilineuitscheiding als een versterkte bloedaafbraak door de vetvoeding en deze vermeerderde bloedaafbraak zou de alimentaire anaemie doen ontstaan.

De Amerikaansche onderzoekers *Bass, Denzer, Hermann en Merritt* hebben ook de urobilineuitscheiding bepaald bij kinderen en enkele kinderanaemiën volgens de methode van *Wilbur* en *Addis*, waarbij urobilinogeen zoowel als urobilinezinkacetaat spectrophotometrisch worden bepaald en waarbij de resultaten worden uitgedrukt in urobiline-eenheden, zoodat men dus wel vergelijkwaarden krijgt, maar de urobilineuitscheiding niet in gewichtseenheden vindt uitgedrukt.

Bass, Denzer en Hermann hebben bij 4 gevallen van alimentaire anaemie geen vermeerdering gevonden van de urobilineuitscheiding met de faeces.

Opitz en Choremis hebben in 1927 een uitgebreid artikel gepubliceerd over de urobilinestofwisseling bij kinderen. Zij gebruikten daarbij de methode van *Adler*, welke zij zelf hebben gemodificeerd. Deze schrijvers geven slechts enkele normale waarden op. Over den invloed van de voeding vermelden zij, dat vleeschvoeding een vermeerderde urobiline-uitscheiding geeft; toevoeging van vet aan de voeding zou geen verandering in de urobilineuitscheiding geven.

Verder hebben *Opitz en Choremis* een aantal onderzoeken gedaan bij anaemische kinderen: bij 6 gevallen met een alimentaire anaemie (waarvan 4 met een geitenmelkanaemie) hebben ze op één uitzondering na een sterk verhoogde urobilineuitscheiding gevonden. Deze anaemiën hebben alle, wanneer men de ziektegeschiedenis naleest, een plastisch karakter gehad. Dan hebben deze onderzoekers nog nagegaan de urobilineuitscheiding bij een geval van lymphogranuloom, waarbij ze de urobilineuitscheiding sterk verhoogd hebben gevonden. Bij de bestudeering van den invloed van bloedtransfusies komen zij tot de conclusie, dat de bloedtransfusie de urobilineuitscheiding niet belangrijk doet toenemen, wanneer het bloedbeeld zoo is, dat daaruit blijkt, dat het getransfundeerde bloed behouden blijft; ziet men echter een snel verdwijnen van de

toegevoerde erythrocyten dan wordt de urobilineuitscheiding sterk verhoogd gevonden. Tenslotte hebben deze onderzoekers nog gevonden, dat de anaemie door aderlating met verminderde urobilineuitscheiding gepaard gaat.

Birk vindt in zijn onderzoekingen over de urobilineuitscheiding bij kinderen weinig bevredigende resultaten. Hij vindt zeer wisselende waarden: bij purpura soms een verhoogde urobilineuitscheiding, soms een niet verhoogde; bij één geval van alimentaire anaemie vindt hij een normale uitscheiding, bij andere gevallen van anaemie telkens wisselende waarden. Volgens *Birk* heeft de bepaling van de urobilineuitscheiding weinig nut, wegens de zeer sterk wisselende terugresorptie.

Tenslotte is er nog een publicatie over dit onderwerp van *Josephs*.

Deze schrijver berekent de volgende verhouding:

de hoeveelheid uitgescheiden urobiline in urine en faeces (mgr. per 24 uur)

de totale hoeveelheid haemoglobine in het circuleerend bloed (in gr.).

Van 3 maanden-2 jaar zou deze ratio ± 0.4 bedragen, van 2 jaar-12 jaar zou ze geleidelijk dalen, om tenslotte 0.2 te worden. Bij jonge volwassenen is de ratio kleiner dan 0.2.

Josephs heeft de gemiddelde normale urobiline-haemoglobine-verhouding als eenheid aangenomen van de bloeddestructie en het gemiddelde normale reticulocytenpercentage als eenheid voor de bloedvorming.

Het blijkt, dat wanneer bloeddestructie en bloedaanmaak gemeten in deze eenheden ongeveer gelijk zijn, zoowel haemoglobine als erythrocytenaantal onveranderd blijven, terwijl wanneer het eene of het andere proces de overhand krijgt, de haemoglobine- en erythrocytenwaarden dalen of stijgen. In toestanden, waarin in versterkte mate haemoglobine wordt gevormd, vindt *Josephs* een reductie van de urobiline-haemoglobine ratio, doordat producten van de bloedafbraak worden teruggehouden om nieuw haemoglobine te vormen; hij vindt b.v. na infectieziekten op den kinderleeftijd een snelle daling van de urobilinenwaarden (die tijdens de infectie vermeerderd waren), soms tot zeer lage waarden.

Na ijzertoediening vindt hij een toename van de urobilineuitscheiding en hij schrijft dit toe aan een stimulerende werking van het ijzer op het bloedmetabolisme.

Eigen bepalingen.

Bij een aantal anaemiën van den kinderleeftijd is door mij de

bloedafbraak onderzocht aan de hand van de galpigmentuitscheiding met de faeces. Als vergelijkmateriaal is daarnaast de pigment-excretie bepaald bij een aantal kinderen, waarbij het haemoglobinegehalte normaal was en men redelijkerwijze een normale excretie van de galkleurstoffen mocht aannemen. De quantitatieve uitscheiding van urobiline in de urine is niet bepaald, omdat deze zoo gering is, dat ze, vergeleken met de urobilineuitscheiding in de faeces, wel verwaarloosd mag worden, temeer waar zelfs bij haemolytische anaemiën bij jonge kinderen deze urobilineuitscheiding met de urine minimaal is, zooals eerder reeds is vermeld.

Techniek.

Bij jonge zuigelingen is naast de urobilinehoeveelheid tevens bepaald die van het bilirubine in de faeces. Steeds is de galpigmentuitscheiding nagegaan gedurende drie achtereenvolgende dagen, waarbij de voeding zoo mogelijk constant is gehouden en waarbij alleen perioden zijn gekozen, waarin de defaecatie geregeld was. De faeces van deze drie dagen werd telkens van de luiers afgekrabd en in het donker bewaard.

Bilirubinebepaling in de faeces.

Deze bepaling werd uitgevoerd volgens een beschrijving in het artikel van *Cesare Giaume* en *Pio Lanza* in „la Pediatria” 1929 VII anno XXXVII pag. 519: $\frac{1}{2}$ —1 Gram faeces wordt in een mortier met 100 cc van een 1 % Na Cl-oplossing fijngewreven tot een homogene massa. Bij 1 cc van dit mengsel wordt 2 cc alcohol 96 % gevoegd en 0.5 cc Ehrlich's reagens. Men gaat dit mengsel nu centrifugeeren en leest daarna snel de kleur van de bovenste vloeistof af in den Authenrieth colorimeter (indien de vloeistof nog niet helder is, eerst nog filtrereen) tegen den standaard van kobaltnitriet. Soms is de kleur een andere dan die van de vergelijkingsvloeistof; door aan te zuren met zoutzuur of zwavelzuur of door toevoeging van kaliloog krijgt men dan een betere kleur. De bere-

100 — a

kening is bij het gebruik van $\frac{1}{2}$ gram faeces: $3.5 \times \frac{\text{—}}{100} \times 10/9$

mgr. bilirubine per gram faeces, waarin a de afgelezen waarde is en 10/9 de correctie van den colorimeter.

Giaume en *Lanza* hebben bepalingen gedaan bij 42 kinderen van 18 dagen tot 13.5 maand; de meeste hiervan waren borstkin-
deren. De uitkomsten zijn nogal wisselend, soms werd reeds afwezig-
heid van bilirubine in de faeces op den leeftijd van 3 maanden

vastgesteld, andere kinderen vertoonden nog bilirubine na 1 jaar. Bij de meeste kinderen is de bilirubineuitscheiding verdwenen na 7 maanden. Bij sommige kinderen was na staking van de borstvoeding nog eenige maanden bilirubine in de faeces aantoonbaar. Als normale waarden worden door deze onderzoekers opgegeven: gemiddeld tusschen 0.20 en 0.40 mgr. bilirubine per gram faeces en in de faeces van 24 uur samen tusschen 2—6 mgr. bilirubine.

Urobilinebepaling in de faeces.

Deze bepaling werd uitgevoerd volgens de methode van Terwen, die door Heilmeyer bruikbaar is gemaakt voor de photometrische bepaling:

5—10 gram van de goed gemengde faecesportie van 3 dagen (deze hoeveelheid faeces van 3 dagen is eerst gewogen) wordt met 50 cc aqua dest. tot een homogene massa gewreven. Daarna wordt toegevoegd 50 cc van een versch bereide 16 % Mohr's zoutoplossing en 50 cc 12 % NaOH. Dit mengsel wordt van de lucht afgesloten en gedurende minstens 6 uren in het donker bewaard om alle urobiline tot urobilinogeen te reduceeren. Daarna filtreert men het mengsel in een bruine flesch; 4 cc filtraat wordt in een scheitrechter geschud met 2 cc ijsazijn en 20 cc gewasschen aether (gewasschen met 33 % NaOH). De onderstaande gekleurde vloeistof laat men afloopen; 10 cc van het aetherextract wordt gebracht in een tweede scheitrechter, waarin wordt toegevoegd een mespunt paradimethylbenzaldehyd en 10 druppels geconc. HCl. Na 1½ minuut schudden wordt het zoutzuur onschadelijk gemaakt door 3 cc verzadigde Na-acetaat. De rood gekleurde laag laat men afloopen in een maatcylinder en men leest het volume hiervan af, leest daarna de extinctie af met den Pulfrich Stufenphotometer, waarbij men filter S 53 gebruikt. De berekening is als volgt bij het gebruik van 5 gram faeces: de extinctie $\times$ het eindvolume $\times$ 20.4 mgr. urobiline per 100 gram faeces. Men kent de hoeveelheid faeces in 3 dagen uitgescheiden en kan zoo de urobiline-uitscheiding per 24 uur berekenen.

In onderstaande tabellen zijn samengevat:

1e. de bepalingen bij normale kinderen. Doordat in de kinderkliniek zelden normale borstkinderen opgenomen zijn, kunnen geen, door eigen onderzoek verkregen waarden opgegeven worden voor het normale bilirubine gehalte en den leeftijd waarop dit bilirubine uit de faeces verdwijnt. De meeste kinderen waren reeds sedert enkele maanden kunstmatig gevoed, zoodat er slechts een spoor of heelemaal geen bilirubine meer in de faeces aanwezig was.

2e. bepalingen in enkele pathologische gevallen.

Normale kinderen

Tabel I

No.	Leeftijd	voeding	urobilinehoeveelheid (mgr) uitgescheiden per 24 uur	bilirubinehoeveelheid uitgescheiden per 24 uur.
1	6 weken	moedermelk + karnemelk-bijvoeding	1.16 mgr	negatief
2	6 weken	aangezuurde koemelk	1.56 mgr	—
3	2 mnd	moedermelk + karnemelk-bijvoeding	1.46 mgr	negatief
5	2 mnd	aangezuurde koemelk	1.45 mgr	—
4	3 mnd	moedermelk + karnemelk-bijvoeding	1.50 mgr	negatief
6	6 mnd	aangezuurde koemelk	3.10 mgr	—
7	6 mnd	aangezuurde koemelk	5.60 mgr	—
8	7 mnd	aangezuurde koemelk middageten	4.00 mgr	—
9	7 mnd	aangezuurde koemelk	5.56 mgr	—
10	8 mnd	aangezuurde koemelk middageten	10.80 mgr	—
11	8 mnd	aangezuurde koemelk middageten	5.26 mgr	—
12	8½ mnd	karnemelkpap, beschuit, middageten	7.20 mgr	—
13	10 mnd	aangezuurde koemelk middageten	10.00 mgr	negatief

Pathologische gevallen

Tabel II

No.	Leeftijd	klinische diagnose	Hb. geh. in gr. per 100 cc	urobiline hoeveelh. (mgr) per 24 uur	bilirubine hoeveelh. (mgr) per 24 uur
1	6 mnd	haemolyt. icterus vóór miltextirp. zelfde kind na miltextirpatie	6 gr. 10.8 gr.	33 mgr 4.7 mgr	— —
2	1 jaar	haemolyt. icterus vóór operatie zelfde kind na operatie	4.5 gr. 10 gr.	171 mgr 7.1 mgr	— —
3	10 weken	lichte haemolyt. icterus	9 gr.	2.5 mgr	0.9 mgr
4	5 weken	anaemia neonatorum post-haemolytica	7.2 gr.	3.8 mgr	7.2 mgr
5	3 weken	anaemia neonatorum post-haemolytica zelfde kind na genezing	5 gr. 10.6 gr.	3.2 mgr 1.02 mgr	6.8 mgr spoor
6	10 mnd	anaemia plastica gravis (oorzaak alimentair, infectieus) zelfde kind na genezing	2.5 gr. 13 gr.	50 mgr 5.6 mgr	— —
7	4 mnd	anaemia plastica gravis	5.6 gr.	5 mgr	—
8	4 mnd	geitenmelk anaemie (plastisch bloedbeeld)	6 gr.	35 mgr.	—
9	9 mnd	geitenmelk anaemie (plastisch bloedbeeld) zelfde kind na genezing	3 gr. 13.8 gr.	48 mgr 9.6 mgr	negatief —
10	10 mnd	alimentaire hypochrome anaemie	4.2 gr.	11 mgr	—
11	11 mnd	alimentaire hypochrome anaemie zelfde kind na genezing	7 gr. 14.2 gr.	2.3 mgr 10 mgr	— —
12	3 weken	anaemia neonatorum hypoplastica	9 gr.	1.72 mgr	1.76 mgr

In deze tabel is de voeding niet vermeld omdat deze patiëntjes allen kunstmatig gevoede kinderen waren en de aard van de voeding zooals blijkt uit tabel I niet veel invloed heeft.

Bij de beschouwing van deze tabellen ziet men, dat de urobilineuitscheiding bij gezonde kinderen, behoudens een regelmatige stijging met den leeftijd, ongeveer gelijksoortige waarden geeft en geen belangrijk afwijkende waarden vertoont. Verder ziet men, dat bij deze kinderen, die reeds eenigen tijd kunstmatig gevoed zijn of die reeds eenigen tijd bijvoeding krijgen, het bilirubine in de faeces afwezig is of nog slechts in een spoor aanwezig.

Onder de pathologische gevallen zijn sterk verhoogde waarden gevonden bij kinderen met haemolytischen icterus; deze waarden zijn na operatie dadelijk normaal geworden. Evenzoo ziet men matig verhoogde waarden van anaemia neonatorum posthaemolytica; bij een geval van anaemia neonatorum hypoplastica (geval 12) werd de galkleurstoffenuitscheiding niet verhoogd gevonden.

De geitenmelkanaemiën en andere alimentaire anaemiën met een plastisch bloedbeeld bleken ook een verhoogde galkleurstoffenuitscheiding te hebben, terwijl de hypochrome alimentaire anaemiën zonder een plastisch bloedbeeld slechts weinig afwijkende waarden gaven.

HOOFDSTUK II.

Het serumijzer als maat voor de bloedafbraak.

Barkan heeft in 1925 gevonden, dat wanneer men 0.4 % HCl in laat werken op gehaemolyseerd bloed er spoedig een zeer geringe hoeveelheid ijzer ontstaat. Hij noemde dit ijzer „het gemakkelijk af te splitsen bloedijzer” en hij meent, dat men hier te maken heeft met een niet-haemoglobine-ijzer. Voor de opvatting, dat dit ijzer niet afkomstig is van het Hb. molecuul, pleiten verschillende feiten: vooreerst bleek aan *Barkan*, dat er zeer weinig onderlinge samenhang is tusschen het quantum gemakkelijk af te splitsen ijzer en het Hb-gehalte van het bloed. Verder is het *Barkan* gebleken, dat men bij deze afsplitsing van ijzer door zoutzuur niet te maken heeft met een chemische evenwichtsreactie, maar met een volledig aflopende reactie (bij wegname van het afgesplitste ijzer krijgt men namelijk geen voortschrijden van de reactie). Zou nu dit „gemakkelijk af te splitsen” ijzer afkomstig zijn uit het haemoglobine molecuul zelf, dan zou men te maken moeten hebben met een evenwichtsreactie, daar het gemakkelijk af te splitsen ijzer slechts $\pm 5\frac{1}{2}$ % bedraagt van het totale haemoglobineijzer.

Als verder bewijs, dat het gemakkelijk af te splitsen ijzer niet afkomstig is uit het haemoglobine molecuul zelf voert *Barkan* nog het volgende aan. Het is hem gebleken, dat dit proces van de ijzerafsplitsing door zuren is te remmen door CO. Mocht het nu waar zijn, dat het gemakkelijk af te splitsen ijzer werkelijk afkomstig is uit het Hb. molecuul zelf, dan zou deze remming door CO evenredig moeten zijn met de telkens aanwezige hoeveelheid CO-Hb. Deze evenredigheid is er volgens de proeven van *Barkan* niet.

Barkan neemt nu aan, dat in de roode bloedlichaampjes aan het haemoglobine een andere ijzerhoudende verbinding is geadsorbeerd, misschien een afbraakstadium van het haemoglobine.

In 1927 heeft *Barkan* aangetoond, dat ook in het bloedplasma of serum sporen ijzer voorkomen. Volgens *Barkan* gedraagt dit serumijzer zich precies als het gemakkelijk af te splitsen ijzer en zoo zou dus het serumijzer behooren tot dit gemakkelijk af te splitsen ijzer.

Barkan meent nu, dat in vivo in het stroomende bloed een voortdurende overgang plaats vindt van een deel van het gemakkelijk af te splitsen ijzer van de erythrocyten naar het bloedplasma

(vermoedelijk na een voorafgaande afsplitsing) en deze langzame afsplitsing van ijzer uit de erythrocyten zou in evenwicht worden gehouden door het voortdurend verdwijnen van ijzer uit het bloedplasma naar de plaatsen, waar het ijzer weer gebruikt wordt en naar de plaatsen, waar het wordt uitgescheiden, terwijl de ijzerleverende verbinding van de bloedlichaampjes bij de opbouw en afbraak van deze cellen en hun kleurstof weer wordt aangevuld.

Volgens *Barkan* zou dus het gemakkelijk af te splitsen ijzer dienst doen als transportijzer. Of tevens het gemakkelijk af te splitsen ijzer nog een rol zou spelen als ademferment, zooals *Warburg* meent, is volgens *Barkan* nog de vraag.

Verder is door *Barkan* aangetoond, dat men het gemakkelijk af te splitsen ijzer in 2 fracties kan verdeelen, namelijk E en E¹ (E = 65 %, E¹ = 35 %). De ioniseering van E is door CO te remmen, de ioniseering van E¹ niet; verder geschiedt de afsplitsing van ionen uit E langzaam, uit E¹ tamelijk snel. Het serumijzer zou behooren tot E¹. *Barkan* neem nu aan, dat E¹ uit E komt en dat E¹ reeds in afgeplitsten vorm aanwezig is en daardoor evenals geïoniseerd ijzer geen CO meer kan binden.

In 1934 is er een belangrijk artikel verschenen van de hand van *Thoenes* over de ijzerstofwisseling bij kinderen. Als normale waarden voor het serumijzer geeft *Thoenes* op: voor den jongen zuigeling tot de 2e levensmaand gemiddeld 129 γ per 100 cc serum (63—169 γ). Voor den daarop volgenden zuigelingenleeftijd gemiddeld 80 γ per 100 cc (50 γ —170 γ). Voor het oudere kind gemiddeld 121 γ (73—190 γ). Voor de volwassene gemiddeld 100 γ .

Thoenes ziet, dat de langzame daling van het serumijzergehalte, die hij bij gezonde zuigelingen waarneemt, ongeveer parallel verloopt met de physiologische beweging van den haemoglobinespiegel.

Er is volgens *Thoenes* dus een verband tusschen serumijzerwaarde en haemoglobinewaarde, hoewel deze betrekking zeer los is: een bepaalde haemoglobinewaarde gaat n.l. niet gepaard met een bepaalde serumijzerwaarde.

Thoenes gaat dan de verschillende factoren na, die de serumijzerwaarde beïnvloeden:

1e. de exogene ijzerquote, het is hem gebleken, dat voedselopname geen belangrijken invloed heeft op de serumijzerwaarde; absolute honger zou een lichte verhooging geven van het serumijzergehalte, terwijl een lang voortgezette ijzerarme voeding bij konijnen geen invloed heeft op de hoogte van het serumijzergehalte. Medicamenteus ijzer verhoogt de serumijzerwaarde bij normale

dieren, ook bij langdurige toediening, slechts voorbijgaand (ditzelfde heeft hij ook bij kinderen waargenomen). Onder physiologische omstandigheden ziet *Thoenes* dus geen invloed van de exogene ijzerquote op den serumijzerspiegel.

2e. de endogene ijzerquote: depôtijzer + ijzer ontstaande bij de bloedafbraak.

Thoenes gaat verder den invloed na op den serumijzerspiegel van de blokkade met metaalcolloïden van het reticuloendotheliale systeem en hij vindt bij deze blokkade een sterke daling van het serumijzergehalte. Het R.E.S. zou volgens *Thoenes* twee functies hebben bij de ijzerstofwisseling:

a. het R.E.S. breekt het haemoglobine af tot ijzer en bilirubine.

b. als tweede functie vangt het R.E.S. het ijzer op uit de bloed- en lymphebaan en zorgt zoo, dat het serumijzergehalte weer spoedig normaal wordt, b.v. na de toediening van medicamenteus ijzer.

Bij de blokkade van het R.E.S. blijkt nu deze tweede functie niet gestoord te worden; de belastingcurve na medicamenteusen ijzertoevoer blijft na blokkeering dezelfde. De daling van het serumijzer na blokkade van het R.E.S. kan dus alleen maar het gevolg zijn van de remming van de bloedafbraak door de blokkade. Het verloop van de galkleurstofproductie na de blokkade komt overeen met het verloop van de ijzervermindering.

De bestudeering van deze factoren, die den serumijzerspiegel beïnvloeden brengt *Thoenes* tot de conclusie, dat het serumijzer voor het grootste deel afkomstig is van het bloedafbraakproces.

Om dit te kunnen bevestigen moet men dus bij toestanden, waarbij de bloedafbraak versterkt is, een hooge serumijzerwaarde vinden. Dit is ook het geval; men ziet bij pasgeboren zuigelingen, die een sterke bloedafbraak hebben, een hooge serumijzerwaarde; *Locke, Main* en *Rosbash* vonden bij de pernicieuse anaemie een verhoogde serumijzerwaarde; *Dominici* vond bij den haemolytischen icterus hooge serumijzerwaarden; *tenslotte* vond *Guthmann* nog een verhooging van de serumijzerwaarde na Röntgenbestraling, waarbij ook zeker een vermeerderde bloedafbraak plaats vindt. Volgens *Thoenes* zou ook het lage serumijzergehalte bij alimentaire anaemiën niet veroorzaakt worden door een ijzergebrek, maar door de normale bloedafbraak van een bloed met een sterk afgenomen hoeveelheid haemoglobine, dat dus ook minder bloedafbraakproducten zal leveren.

In 1937 hebben *Heilmeyer* en *Plötner* een artikel gepubliceerd over het serumijzer. Na een uitvoerige beschrijving van de techniek

der serumijzerbepaling geven de schrijvers de normale waarden voor het serumijzer bij volwassenen, namelijk gemiddeld 126 γ per 100 cc bij mannelijke personen en 89 γ bij vrouwelijke personen.

Voedselopname en honger hebben volgens hen geen duidelijken invloed op den serumijzerspiegel. Door een nauwkeurige studie van de serumijzerwaarden bij talrijke anaemiën en andere ziekten, waar- bij zij tevens bestudeerden den bloedafbraak, bloedaanmaak, ijzer-resorptie in het maagdarmkanaal, enz., verkregen zij den volgenden indruk omtrent de verschillende factoren, die den serumijzer-spiegel beïnvloeden:

I. Een verhooging van de serumijzerwaarde zou onder de volgende omstandigheden ontstaan:

- a. Door een vermeerderde bloedafbraak. Verhoogde serumijzerwaarden vonden zij o.a. bij pernicieuse anaemie in het stadium van versterkte haemolyse, bij haemolytischen icterus en bij leucaemiën vooral na Röntgenbestraling. Om den invloed van de bloedafbraak op de serumijzerwaarde verder na te gaan hebben zij bij twee proefpersonen phenylhydrazine gegeven en daarna een zeer sterke stijging gezien van de serumijzerwaarde.
- b. Een verhoogde ijzerresorptie in het darmkanaal zou voeren tot een voorbijgaande stijging van de serumijzerwaarde.
- c. Wanneer het beenmerg uitgeput is en het aangeboden ijzer niet kan verwerken, zooals bij hypoplastische en aplastische anaemiën, zou men een stijging van het serumijzer zien optreden.
- d. Reactief na bloedverlies: wanneer hier een sterke regeneratie begint wordt ijzer uit de depôts gemobiliseerd en aan het beenmerg aangeboden; daarbij ziet men dikwijls na een aanvankelijke daling van het serumijzer een reactieve verhooging van de serumijzerwaarde, welke toe te schrijven zou zijn aan een overmatige mobiliseering van het depôt-ijzer.
- e. Wanneer er een uitscheidingsstoornis is voor het ijzer; misschien is dit het geval bij de haemochromatosen.

II. Een daling van het serumijzergehalte zou onder de volgende omstandigheden ontstaan:

- a. Door een verminderde bloedafbraak.
- b. Door een exogeen ijzergebrek of een stoornis in de ijzer-resorptie.
- c. Wanneer het beenmerg een zeer sterke regeneratie vertoont, zoodat de depôts niet snel genoeg kunnen leveren. Zoo zou

b.v. daling van het serumijzergehalte bij acuut en chronisch bloedverlies te verklaren zijn.

- d. Bij infectieziekten, lymphogranuloom en maligne tumoren vindt men een daling van het serumijzer. Volgens *Heilmeijer* zou deze daling veroorzaakt worden door een ijzerbeweging naar het reticuloendotheliale systeem en de andere weefsels, waar het ijzer waarschijnlijk nodig is, daar bij een infectieziekte het R.E.S. in een toestand van verhoogde activiteit verkeert en het ijzer een belangrijke katalysator is voor de stofwisseling van de cellen.

Ook *Thoenes* heeft deze daling van den serumijzerspiegel gezien bij infectieziekten en meende oorspronkelijk dit te moeten terugvoeren op een verminderde bloedafbraak door blokkade van het R.E.S. door de bacterietoxinen; bij een onderzoek over de urobilineuitscheiding is hem echter gebleken, dat bij de meeste infectieziekten de bloedafbraak versterkt is en dus de daling van het serumijzer een andere oorzaak moet hebben.

Moore, Arrowsmith, Quilligan en *Read* hebben ook uitgebreide onderzoeken gedaan over het serumijzer en komen ongeveer tot dezelfde resultaten als *Heilmeijer*. Ook zij zien een voorbijgaande vermeerdering van het serumijzer na de orale toediening van ijzerzouten. Bij de ijzerdeficientieanaemiën vinden zij lage serumijzerwaarden, waarop na ijzermedicatie eerst dan herstel tot de normale waarden volgt, wanneer de hypochromie van de erythrocyten geheel is verdwenen en de bloedaanmaak normaal is geworden. Bij hypoplastische anaemiën vinden zij een verhoogd gehalte aan serumijzer; bij de pernicieuse anaemie in een periode van versterkte haemolyse en bij de haemolytische anaemiën eveneens verhoogde serumijzerwaarde. In de *Acta paediatrica* van 1939 heeft tenslotte *Vahlquist* nog een artikel geschreven: „Onderzoeken over het serumijzer bij kinderen”.

Vahlquist gebruikt de methode van *Heilmeijer* en *Plötner* en heeft hiermede bij 150 schoolkinderen (verdeeld in 3 leeftijdsgroepen van 7 jaar, 11 jaar en 14—15 jaar) het serumijzer bepaald en goede resultaten verkregen. Als vergelijkmateriaal heeft hij een aantal serumijzerwaarden bepaald bij normale jonge volwassenen (medische studenten en verpleegsters) en heeft gezien, dat bij de schoolkinderen de jongens gemiddeld een wat lager serumijzergehalte vertoonen dan de meisjes, dus omgekeerd als bij de volwassenen, waarbij het mannelijk geslacht een iets hoger serumijzer gehalte vertoont dan het vrouwelijk geslacht. Hij heeft daarbij gezien, dat de meisjes reeds lang vóór en gedurende de

puberteit ongeveer dezelfde waarden vertoonen van het serumijzergehalte als ze later den geslachtsrijpen leeftijd vertoonen en dat het verschil tusschen beide geslachten wordt veroorzaakt door de toename van het serumijzergehalte, die men ziet bij jongens in de periode van 14—20 jaar. Het is volgens hem moeilijk aan te nemen, dat de afwezigheid van de toename van het serumijzer bij meisjes alleen het gevolg zou zijn van het menstrueele bloedverlies.

Vahlquist heeft ook nagegaan de wisseling in het serumijzergehalte bij één bepaald persoon en hierbij is gebleken, dat de serumijzerwaarde bij eenzelfde individu niet constant is, maar vrij sterk wisselt; de menstruatie blijkt hierop geen invloed te hebben.

Tenslotte heeft de schrijver nog nagegaan de serumijzerwaarde in pathologische gevallen bij kinderen en wel:

1°. bij een aantal hypochrome anaemiën, in hoofdzaak alimentair of alimentair infectieus; hierbij heeft hij lage serumijzerwaarden gevonden. Ook bij een geval van anaemia neonatorum en een geval van lymphogranuloom heeft hij lage waarden gevonden.

2°. bij acute infectieziekten heeft hij lage serumijzerwaarden gevonden en tijdens de reconvalescentie een neiging tot hypersideraemie.

3°. bij chronische infectieziekten heeft hij ook in 't algemeen lage waarden gevonden en gezien, dat hier de serumijzerwaarde verband houdt met het karakter der ziekte, n.l. een geringe hypsideraemie bij lichte gevallen, een sterke hypsideraemie in ernstige gevallen.

Dan geeft *Vahlquist* nog een tabel over serumijzerwaarden bij verschillende andere stoornissen, zonder dat hier nog bepaalde conclusies uit getrokken kunnen worden.

Uit deze onderzoeken van *Barkan*, *Thoenes* en *Aschaffenburg*, *Heilmeijer* en de *Amerikaansche auteurs* etc., meende ik reeds de conclusie te mogen trekken, dat een verhoogd serumijzergehalte een belangrijke aanwijzing zou kunnen zijn voor een verhoogde bloedafbraak, wanneer men dit serumijzer tenminste niet bepaalt kort na de toediening van medicamenteus ijzer per os en wanneer o.a. uit het reticulocytengetal blijkt, dat de bloedregeneratie in het beenmerg niet volledig is uitgeput.

Techniek van de ijzerbepaling in het bloedserum.

Bij de bestudeering van de techniek, die door verschillende onderzoekers is gevolgd, ziet men steeds weer als groote moeilijkheid genoemd het feit, dat, wanneer men het bloedserum op de gewone wijze wint, men altijd serum krijgt, dat sporen haemoglobine

bevat en zodoende een zekere hoeveelheid haemoglobineijzer.

Fowweather heeft getracht bloedplasma te winnen, dat vrijwel haemoglobinevrij is. Volgens de methode van *Fowweather* wordt het bloed opgezogen in een geoliede spuit, daarna voorzichtig uitgespoten in een geparaffineerde buis en terstond daarop gecentrifugeerd. Dit plasma wordt op haemoglobinevrijheid getest met benzidine; daarna wordt het gedestruëerd met H_2SO_4 en H_2O_2 en het ijzer dan bepaald als ijzerrhodanide, dat met aceton wordt geëxtraheerd; deze gekleurde oplossing wordt colorimetrisch vergeleken met op dezelfde wijze behandelde ijzerstandaardoplossingen.

Moore, Quilligan, Arrowsmith en *Read* hebben deze methode van *Fowweather*, iets gemodificeerd, ook toegepast. Verder voegen zij er een methode aan toe, om ook wanneer het plasma niet haemoglobinevrij is, deze sporen haemoglobine in het plasma te bepalen door middel van een 1 % oplossing van benzidine-dihydrochloride, zooals beschreven is door *Leiboff* in „the Journal of Lab. and Clin. med. 1928” No. 14. De hoeveelheid haemoglobineijzer, op deze wijze bepaald, wordt van de totale hoeveelheid ijzer in het plasma afgetrokken. De benzidinemethode voor het bepalen van haemoglobine is alleen bij zeer kleine hoeveelheden (40-50 γ Hb. per 100 cc) nauwkeurig. Ook zijn deze kleine hoeveelheden haemoglobine in het serum wel spectroscopisch bepaald (o.a. *Henriques* en *Roche* hebben dit gedaan), maar deze methode zou niet erg nauwkeurig zijn.

Barkan heeft het haemoglobineijzer en niet-haemoglobineijzer gescheiden door ultrafiltratie; volgens deze methode wordt aan het serum of plasma eerst HCl toegevoegd en daarna gaat men ultrafiltreren; het haemoglobine blijft achter, het geïoniseerde „niet haemoglobineijzer” passeert het ultrafilter en wordt bepaald als rhodaanijzer.

Thoenes en *Aschaffenburg* en ook *Heilmeijer* gebruiken een methode, waarbij, na behandeling van het serum met HCl , het serumewit wordt neergeslagen met trichloorazijnzuur en waarbij dus tevens het haemoglobine, dat in het serum aanwezig is, mee wordt neergeslagen. Het nadeel van deze methode zou volgens *Fowweather, Moore* e.a. zijn, dat met het eiwitneerslag tevens een wisselend deel van het serumijzer wordt meegesleept en men zodoende dus te lage waarden vindt.

Thoenes bepaalt na de eiwitpraecipitatie het ijzer dan weer colorimetrisch als ijzerrhodanide, terwijl *Heilmeijer* het ijzer dan pho-

tometrisch bepaalt als orthophenanthrolinijzer, wat volgens hem veel nauwkeuriger is.

Volgens *Heilmeijer* en *Tompsett* is het bezwaar van de rhodaanmethode, dat veel organische substanties (vooral pyrophosphaten), hierbij een storende werking geven.

Tompsett gebruikt een methode, waarbij aan het serum thioazijnzuur wordt toegevoegd en daarna trichloorazijnzuur. Het filtraat wordt dan met geconcentreerde ammonia behandeld en de kleur vergeleken met op dezelfde wijze behandelde ijzerstandaardoplossingen.

Het is echter voor mij nog altijd de vraag of het toch waarschijnlijk zeer geringe gehalte van het bloedserum aan pyrophosphaten een storende werking bij het bepalen van het serumijzer met de rhodaanmethode zal geven.

De methode van *Tompsett* heeft de practische bezwaren van de zeer onaangename reuk en de kostbaarheid van het thioazijnzuur.

Wanneer men de bruikbaarheid van deze verschillende methoden nagaat bij kinderen, dan blijkt in de eerste plaats, dat de methode van *Fowweather* niet geschikt is voor kinderen en vooral niet voor zuigelingen, daar men hier bij een venapunctie toch altijd eenige zuigkracht moet uitoefenen, waarbij steeds enkele roode bloedlichaampjes worden beschadigd; zoo bleek mij zelfs in het op deze wijze gewonnen plasma bij volwassenen nog $\pm 800 \gamma$ Hb. (bepaald met benzidinedihydrochloride¹) aanwezig te zijn per 100 cc plasma.

De methode, die werd gevolgd door *Barkan*, is zeer langdurig en daardoor minder geschikt voor klinische doeleinden. Deze methode hebben wij nog geprobeerd met ultrafilters van cellophaan, die gecentrifugeerd kunnen worden (Prof. Brinkman heeft het gebruik van deze filters voorgesteld), waardoor dus het proces van de ultrafiltratie veel sneller kan plaats vinden. Met deze methoden bleken ijzerstandaardoplossingen wisselende, veel te hoge waarden te geven, hetgeen bleek te berusten op het feit, dat deze filters niet goed van ijzerresten te reinigen zijn.

Met de methode van *Heilmeijer*, die wij oorspronkelijk hebben toegepast, werden bij eenzelfde standaardoplossing, zeer verschillende waarden gevonden, hetgeen misschien wordt veroorzaakt door kleine verschillen in den zuurgraad, die men bij deze methode door eerst te neutraliseeren en daarna licht aan te zuren, doet ontstaan. Het is ons niet gelukt met de methode van *Heilmeijer* goede resultaten te krijgen. Als eindresultaat van langdurige pogingen om op verschillende wijzen deze fouten te elimineeren, is overge-

gaan tot toepassing van een methode, waarbij de eiwitpraecipitatie plaats vindt met trichloorazijnzuur en daarna in het filtraat het ijzer bepaald wordt met de rhodaanmethode. Om nauwkeuriger te kunnen werken heb ik tevens de bepaling geschikt gemaakt voor de photometrische aflezing. Dit is dus de oorspronkelijke methode van *Thoenes en Aschaffenburg*, geschikt gemaakt voor de photometrische aflezing en met als extractiemiddel isoamylalcohol in plaats van aceton (dit extractiemiddel is aangegeven door Moore c.s.)

Reagentia:

- a. Acidum hydrochloricum $\pm 25\%$, pro analysi (Merck).
- b. Acidum trichlor acetic. crystall. (Merck). Dit wordt opgelost in aq. redest. tot een 20% oplossing.
- c. Alcohol amylicus puriss. (pro analysi Merck).
- d. Kaliumsulfocyanide (Merck). Dit wordt opgelost in aq. redest. tot een 20% oplossing.
- e. Kalium persulfuricum (Kahlbaum). Hiervan wordt met aq. redest. een verzadigde oplossing gemaakt.
- f. Aqua redestillata. Het water moet geredestilleerd worden in een geheel uit glas bestaand destilleerapparaat, daar er anders uit kurken of gummistoppen ijzersporen in geraken.

Techniek van de bepaling.

Men laat het bloed gedurende ± 15 minuten stollen en maakt daarna voorzichtig met een glazen staafje de bloedkoek los, waarna het serum scherp wordt afgecentrifugeerd. Dit serum wordt dan dadelijk van de bloedkoek gescheiden; 2 cc serum wordt gebracht in een Erlenmeijer kolfje, hieraan toegevoegd 4 cc aqua redestillata, 2 cc $\pm 25\%$ HCl en 0.2 cc verzadigde kaliumpersulfaat. De toevoeging van het zoutzuur heeft ten doel het ijzer in geioniseerden vorm te brengen; het kaliumpersulfaat moet alle ijzer in ferrivorm omzetten. Na een half uur wordt aan dit mengsel toegevoegd 2 cc 20% trichloorazijnzuur om het eiwit te praecipiteeren.

Na 1 uur wordt dan de oplossing gefiltreerd, waarbij men ijzervrij filtreerpapier gebruikt (b.v. Schleicher und Schüll no. 589). 6 cc van het heldere filtraat wordt gebracht in een kleinen standcylinder; hieraan worden toegevoegd 4 cc isoamylalcohol en 2 cc 20% KCNS; daarna wordt flink geschud en laat men de oplossingen scheiden. De gekleurde isoamylalcohollaag wordt gebracht in de cuvette (doorsnede 1 c.m.) van den Pulfrich Stufenphotometer en afgelezen tegen aq. dest., waarbij men filter S 50 gebruikt. Wanneer men dezelfde hoeveelheden gebruikt, als hierboven aan-

gegeven is en de cuvette met een laagdikte van 1 c.m., dan moet men de afgelezen extinctie vermenigvuldigen met de factor 1560 om het aantal gammata ijzer te vinden in 100 cc serum. Natuurlijk moet daarnaast steeds op dezelfde wijze een blanco bepaling gedaan worden, waarbij in plaats van 2 cc serum, 2 cc aq. redest. wordt genomen. Deze blanco bepaling is noodzakelijk omdat de te gebruiken reagentia altijd een zekere hoeveelheid ijzer bevatten. Om de bruikbaarheid van deze methode na te gaan heb ik een aantal ijzeroplossingen gemaakt en hiervan het ijzergehalte bepaald:

a. oplossingen van 100 γ ijzer per 100 cc

bep. 1 :	101 γ	per 100 cc
bep. 2 :	94 γ	
bep. 3 :	100 γ	
bep. 4 :	113 γ	
bep. 5 :	96 γ	
bep. 6 :	88 γ	
bep. 7 :	92 γ	
bep. 8 :	97 γ	
bep. 9 :	98 γ	
bep. 10 :	104 γ	
bep. 11 :	101 γ	
bep. 12 :	104 γ	
bep. 13 :	104 γ	

b. ijzeroplossing van 200 γ per 100 cc

bep. 1 :	201 γ	per 100 cc
bep. 2 :	216 γ	
bep. 3 :	207 γ	

c. oplossing van 50 γ per 100 cc

bep. 1 :	53 γ	per 100 cc
bep. 2 :	53 γ	
bep. 3 :	48 γ	

d. oplossing van 20 γ ijzer per 100 cc

bep. 1 :	20 γ	per 100 cc
bep. 2 :	19 γ	

Het blijkt dus, dat deze methode bij standaardoplossingen zeer bruikbare resultaten geeft en tot 20 γ per 100 cc zeker voldoende nauwkeurig is. Met deze methode heb ik een aantal sera van normale volwassenen en kinderen onderzocht. De hierbij gevonden waarden zijn in een tabel samengevat.

Waar nu deze methode ons inziens voldoende klinische uitkomsten geeft en waar ook *Thoenes en Aschaffenburg* en *Heilmeijer* in hun uitkomsten geen stoornissen hebben gezien van het meesleepen van ijzer met het eiwit praecipitaat, heb ik gemeend te mogen nalaten een onderzoek naar deze mogelijke foutenbron van de eiwitpraecipitatiemethode in te stellen.

Tabel III. Serumijzerwaarden bij normale volwassenen en kinderen.

no.	geslacht	leeftijd	aantal γ ijzer per 100 cc serum
1	vr.	volwassen	111 γ per 100 cc serum
2	m.	"	81 γ " " " "
3	vr.	"	109 γ " " " "
4	vr.	"	83 γ " " " "
5	m.	"	119 γ " " " "
6	vr.	3 weken	159 γ " " " "
7	m.	1 maand	92 γ " " " "
8	vr.	1½ maand	87 γ " " " "
9	m.	2 maanden	64 γ " " " "
10	vr.	2 "	126 γ " " " "
11	m.	3 "	101 γ " " " "
12	m.	6½ maand	74 γ " " " "
13	vr.	6½ "	67 γ " " " "
14	vr.	9 maanden	64 γ " " " "
15	m.	10½ maand	72 γ " " " "
16	m.	13 maanden	86 γ " " " "
17	m.	16 "	111 γ " " " "
18	vr.	2½ jaar	101 γ " " " "
19	vr.	3 "	94 γ " " " "
20	vr.	4 "	126 γ " " " "

Wanneer men uit dit geringe aantal bepalingen (5 volwassenen en 15 gezonde kinderen) een gevolgtrekking mag maken, dan is dat dezelfde, waartoe ook *Thoenes* is gekomen, n.l. dat hogere waarden worden gevonden bij pasgeborenen, dan volgt een geleidelijke daling vooral na de 3e maand en dan bij de oudere kinderen na den zuigelingenleeftijd weer iets hogere waarden.

Hieronder volgt een tabel van het serumijzergehalte, dat door mij in enkele pathologische gevallen, voornamelijk bij anaemiën, is gevonden.

Serumijzerwaarden in enkele pathologische gevallen. Tabel IV

no.	leeftijd	haemogl.geh. gr. per 100 cc	klinische gevallen	ijzergehalte van het bloedserum
1	vr. 8 mnd	16 gr.	tussis quinta	48 γ per 100 cc
2	m. 3 jaar	6 "	aliment. hypochrome anaemie	46 γ " " cc
3	m. 2 "	6 "	post inf. " "	16 γ " " cc
4	vr. 4 "	9 "	post haemorrh. " "	42 γ " " cc
5	m. 11 mnd	7 "	aliment. " "	39 γ " " cc
6	vr. 10 "	4.2 "	" " "	27 γ " " cc
7	m. 1 jaar	14.2 "	genezen hypochr. anaemie 3 u. na de laatste ijzermedicatie	198 γ " " cc
8	m. 5 weken	7.2 "	anaemia neonatorum	123 γ " " cc
9	vr. 3 "	5 "	" "	184 γ " " cc
10	vr. 3 jaar	6.1 "	hypoplastische anaemie	185 γ " " cc
11	m. 13 mnd	3 "	geitenmelk anaemie	320 γ " " cc
12	vr. 9 "	3 "	" "	275 γ " " cc
13	vr. 4 "	6 "	" "	125 γ " " cc
14	vr. 10 "	2.5 "	anaemie plastica gravis (aliment. infectieus)	209 γ " " cc
15	m. 9 "	5 "	anaemia plastica gravis (constitutioneel alim. infectieus)	280 γ " " cc
16	vr. 9 "	11.6 "	geitenmelk anaemie na behand. met een leverpreparaat	44 γ " " cc
17	m. 3 weken	9 "	anaemia neonatorum hypoplastica	98 γ " " cc

Uit deze tabel blijkt dus dat is gevonden:

bij 3 gevallen van alimentaire hypochrome anaemiën een lage serumwaarde,

bij 1 geval van een postinfectieuze hypochrome anaemie een lage waarde,

bij 1 geval van een posthaemorrhagische anaemie een lage waarde,

bij 2 gevallen van een anaemia neonatorum post haemolytica een matig verhoogde waarde, terwijl een geval van een anaemia neonatorum hypoplastica een normale waarde vertoont,

bij 1 geval van een hypoplastische anaemie een vrij sterk verhoogde waarde,

bij 5 gevallen van een anaemia plastica gravis (waarvan 3 veroorzaakt door geitenmelkvoeding, 2 door koemelkvoeding gecombineerd met een infectie) sterk verhoogde waarden;

tenslotte is bij een kinkhoestpatiëntje een lage waarde gevonden.

Verder hebben wij 3 uren na een ijzermedicatie een belangrijke stijging gezien van het serumijzergehalte en na genezing van een geitenmelkanaemie door een leverpreparaat hebben we een lage serumijzerwaarde zien optreden.

HOOFDSTUK III.

Bilirubinegehalte van het bloedserum.

Reeds sedert zeer langen tijd wordt de hoeveelheid „indirect” bilirubine in het serum beschouwd als een indicator voor de bloedaafbraak.

Aan *Heijmans van den Berg* komt de groote verdienste toe, de diazoreactie van *Ehrlich en Pröscher* bruikbaar gemaakt te hebben voor de quantitatieve bepaling van het bilirubine in het bloedserum.

Het zou veel te ver voeren, hier de uitgebreide literatuur te bespreken over het bilirubine in het bloedserum in verband met het bloedaafbraak proces. Zoo heb ik hier als feit aangenomen, dat een verhooging van alleen de indirecte reactie van *Heijmans van den Berg* in het bloedserum wijst op een vermeerderde bloedaafbraak (wanneer men tenminste niet te maken heeft met het z.g. „bilirubine de retour”, zooals *Fiessinger* heeft beschreven bij een teruggaande icterus).

Daarbij valt ook weer op, dat bij zuigelingen en jonge kinderen, bij wie de bloedaafbraak sterk vermeerderd is, gemeten naar de urobilineuitscheiding in de faeces, toch het bilirubinegehalte van het bloedserum slechts weinig verhoogd is, zooals bij hen ook de urobilineuitscheiding in de urine gering is. Waarschijnlijk is dit toe te schrijven aan het goede accommodatievermogen van de lever bij het jonge kind; de lever zou in staat zijn, om zelfs bij een sterke bloedaafbraak nog het grootste deel van deze afbraakproducten te verwerken.

Uit deze feiten blijkt dus, dat men bij zuigelingen en jonge kinderen niet voldoende heeft aan de gewone klinische methoden voor de bepaling van het urobiline in de urine en de bepaling van het bilirubine in het bloedserum, om tot een verhoogde bloedaafbraak te kunnen besluiten. Zoo doet deze geringe verhooging van het bilirubinegehalte van het bloedserum bij zuigelingen en jonge kinderen bij een flink verhoogde bloedaafbraak ook de behoefte gevoelen aan een meer nauwkeurige bepaling dan de nog altijd vrij grove colorimetrische bepalingen. Dikwijls vindt men namelijk bij bepaalde anaemiën een indirecte reactie van *Heijmans van den Berg*, die vergeleken met die van een normalen zuigeling zeker iets te hoog is, zonder dat men deze vermeerdering bij de gewone colorimetrische bepaling nauwkeurig quantitatief kan uitdrukken.

Een dergelijke meer nauwkeurige bepaling is beschreven door *Heilmeijer* en *Krebs* in het *Biochem. Zeitschrift* 222-223 1930. Het is een spectrophotometrische bepaling van het bilirubine in het bloedserum en de grens zou hier gaan tot 0.0049 mgr. %. Met deze methode kan men natuurlijk ook lagere dan normale waarden aantoonen van het bilirubine in het bloedserum, zooals deze waarschijnlijk wel zullen voorkomen bij een afname van de bloedafbraak of bij een zeer levendige bloednieuwvorming, waarbij veel van de bloedafbraakproducten weer worden gebruikt. Zoo heb ik b.v. bij een geitenmelkanaemie tijdens levertherapie gevonden een bilirubinegehalte van 0.09 mgr. %, hetgeen zeer laag is.

Met deze methode van *Heilmeijer* en *Krebs* zijn door mij een aantal bilirubinebepalingen gedaan in het bloedserum van normale volwassen personen en kinderen; de uitkomsten daarvan heb ik in een tabel samengevat.

Tabel V.

no.	geslacht	leeftijd	bilirubinegehalte
1	mann.	volwassen	0.37 mgr. %
2	mann.	"	0.70 " "
3	mann.	"	0.28 " "
4	vrouw	"	0.33 " "
5	vrouw.	"	0.21 " "
6	mann.	2 mnd	0.29 " "
7	mann.	3 "	0.29 " "
8	mann.	6½ "	0.13 " "
9	mann.	10½ "	0.19 " "
10	mann.	13 "	0.21 " "
11	vrouw.	2½ jaar	0.25 " "
12	vrouw	3 "	0.20 " "
13	vrouw.	4 "	0.19 " "

Wanneer men uit dit kleine aantal bepalingen een zekere gevolgtrekking mag maken, meen ik, dat het bilirubinegehalte van het bloedserum bij wat **oudere zuigelingen** en jonge kinderen iets lager is dan bij volwassenen. Deze voorloopige gevolgtrekking zal zeker door een grooter aantal bepalingen moeten worden bevestigd.

Daar na de bestudeering van verschillende anaemiën door ons pas de behoefte werd gevoeld aan een meer nauwkeurige bepaling van het bilirubinegehalte in het bloedserum, zooals deze beschreven bleek te zijn door *Heilmeijer* en *Krebs*, is deze methode nog niet gebruikt in de beschreven klinische gevallen.

HOOFDSTUK IV

Klinische gevallen.

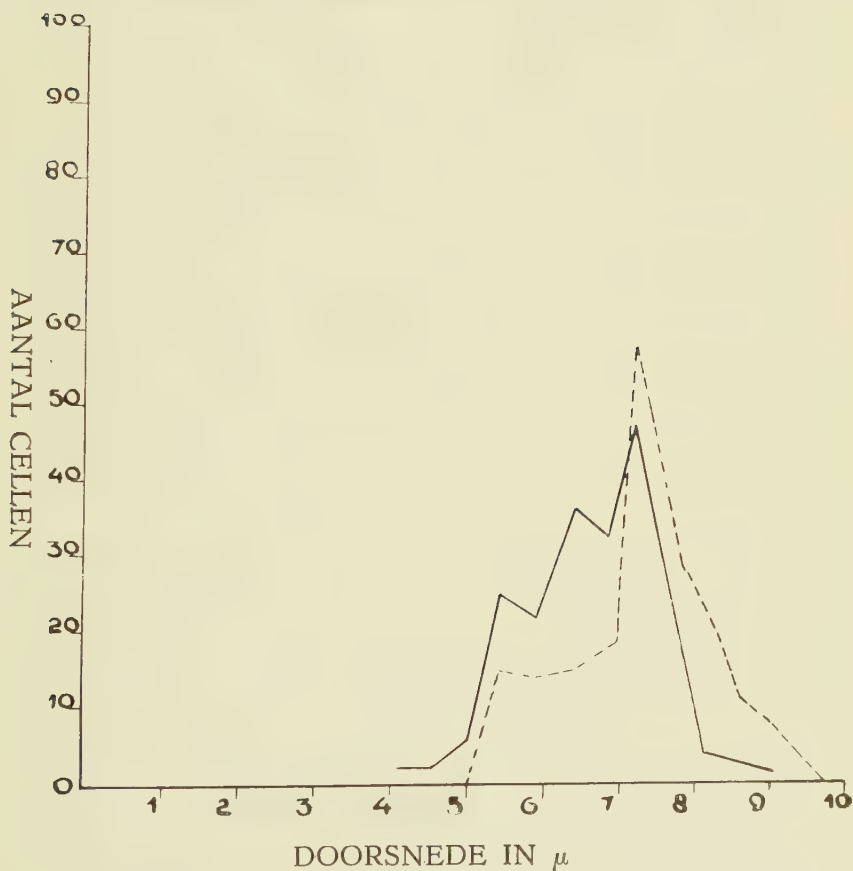
I. S.Br.: ♂ 11 maanden; alimentaire ijzerdeficiëntieanaemie.

I. S.Br. PRICE JONES' CURVE.

— VOOR DE GENEZING

---- NA DE GENEZING

ALIMENTAIRE HYPOCHROME ANAEMIE



Anamnese: Op een consultatiebureau voor zuigelingen is bemerkt, dat het kind den laatsten tijd erg bleek ziet. De ouders zelf hebben geen klachten, behalve dat hij een slechten eetlust heeft; hij zou volgens de moeder nooit veel kleur gehad hebben.

De geboorte van het kind was normaal en op tijd.

De voeding is steeds kunstmatig geweest: den eersten tijd melk-water-mengsels met wat meel en suiker; de laatste maanden heeft hij volle melk gekregen (5×200 gram) met meel en suiker. Pas de laatste weken is ook wat bijvoeding gegeven in den vorm van middageten en sinaasappelsap.

In de familieanamnese vinden we geen bijzonderheden vermeld.

Status praesens: Flink ontwikkeld kind in behoorlijken voedingstoestand (72 c.M., 9.150 K.G.); bleek, niet icterisch, de slijmvliezen slecht geïnjecteerd; lymphatisch apparaat geen afwijkingen; beenstelsel geen rhachitische stigmata; spierstelsel matige hypotonie. Hart: anaemisch geruischje; longen geen afwijkingen; lever normaal van grootte en consistentie; milt duidelijk voelbaar. Urine en faeces geen afwijkingen. Wassermann bloed negatief. Serum: Ca. gehalte 10.7 mgr. %, fosphaatgehalte 5.3 mgr. %. Ook tijdens het verblijf in het ziekenhuis geen bijzondere symptomen; temperatuur steeds normaal, stemming goed, eetlust laat niet veel te wenschen over.

Resultaten van het anaemieonderzoek (1-12-'39):

Bloedbeeld: haemoglobine 7 gram per 100 cc.

aantal erythrocyten 5.100.000.

aantal leucocyten 9.600.

Differentiële telling: eosinoph. 10 %, segmentk. 21 %,

lymphoc. 68 %, monoc. 1 %; geen kernhoudende roode cellen;

Kleurindex: 0.45.

Celgrootte: celvolume $64\mu^3$; celdiameter: de top van de Price-Jonescurve ligt bij 7.2μ .

Reticulocytengetal: 14 ‰ .

Sternumpunctaat: myelobl. 3 %, promyeloc. 5 %, myeloc. 1 %, eosinoph.

$1\frac{1}{2}$ %, jeugdv. 3 %, staafk. $7\frac{1}{2}$ %, segmentk. 12 %, lymphoc.

1 %, normobl. 67 %.

Maagsapsecretie: proefmaaltijd van 25 cc 2 % coffein. cum salic. natr. + 75 cc aq.dest. met methyleenblauw; bij de gefractioneerde uitheveling komt zeer weinig maagsap, waarin geen vrij zoutzuur is aan te toonen.

Ijzergehalte van het bloedserum: 39γ per 100 cc.

Reactie van Heijmans van den Berg in het bloedserum: direct negatief, indirect niet af te lezen, zeker niet verhoogd.

Galkleurstofuitscheiding in de faeces: 2.3 mgr. urobiline daags.

Wij vinden dus een anaemie met een lagen kleurindex en een klein celvolume der erythrocyten, terwijl de top van de Price-Jonescurve op de normale plaats ligt bij 7.2μ ; toch blijkt uit de Price-Jonescurve, dat er een vrij sterke anisocytose is (breede basis) en een neiging tot een kleiner worden van de cellen. De bloedvorming is normoblastisch, zooals blijkt uit het sternumpunctaat; verder toont het reticulocytengetal (14 ‰) en het aantal normoblasten in het beenmerg, dat de bloedaanmaak zeker niet verlaagd is. Het ijzergehalte van het bloedserum is laag; de galkleurstofuitscheiding is verminderd en wel sterker dan de vermindering zou moeten zijn, als deze evenredig zou zijn met het afgenomen haemoglobinegehalte;

de indirecte reactie van Heijmans van den Berg in het bloedserum is niet verhoogd.

Uit deze onderzoeken is dus waarschijnlijk, dat we te maken hebben met een deficientieanaemie en wel een ijzerdeficientieanaemie: de bloedvorming vertoont namelijk de eigenaardigheden, zooals die bij een ijzergebrek voorkomen en de bloedafbraak is gering.

Wanneer we de oorzaak van dit ijzergebrek trachten na te gaan, treedt hier dadelijk de alimentaire factor op den voorgrond, n.l. een voeding, die heeft bestaan uit volle koemelk, vrijwel zonder bijvoeding en die dus zeker ijzerarm is geweest; verder zal waarschijnlijk de volle melk-voeding ook lichte spijsverteringsstoornissen gegeven hebben, blijkens de slechte maagsapsecretie zonder vrij zoutzuur, waardoor tevens een verminderde resorptie van het ijzer is opgetreden.

Uit dit onderzoek volgt nu gemakkelijk de te volgen therapie, n.l. een gemengd diët, waarin de hoeveelheid zoete melk wordt beperkt en de toevoer van medicamenteus ijzer. Door deze behandeling is dan ook, zooals te verwachten was de anaemie snel verbeterd, hetgeen ook blijkt uit de volgende tabel:

	haemoglobine- gehalte	erythroc. per mm ³	K.I.
1 — 12 — '39	7 gr. per 100	5.100.000	0.45
7 — 12 — '39	9.2 „ „ „	5.890.000	0.50
14 — 12 — '39	10.6 „ „ „	6.030.000	0.58
22 — 12 — '39	13.2 „ „ „	6.140.000	0.70
28 — 12 — '39	14.2 „ „ „	6.270.000	0.74

Vanaf 4-12-'39 heeft het kind 3 x daags 75 mgr. lactas ferrosus gekregen.

Op 28-12-'39 is het volledige onderzoek herhaald met de volgende resultaten:

Bloedbeeld: haemoglobine 14.2 gram per 100 cc
erythrocyten 6.270.000 per m.M.³
leucocyten 8900 per m.M.³

Differentiële telling. Bas 1 %, eosinoph. 2 %, Segmentk. 17 %, lymphoc. 77 %, plasmac. 2 %, monoc. 1 %.

Kleurindex: 0.74.

Celgrootte: celvolume $66\mu^3$; de top van de Price-Jonescurve ligt bij 7.2μ .

Reticulocytengetal: $10 \text{ }^0/_{\infty}$.

Maagsapsecretie: nog zeer weinig maagsap, waarin nu echter vrij HCl positief is.

Ijzergehalte bloedserum: 3 uren na de laatste ijzerdosis bepaald 200 γ per 100 cc.

Galkleurstoffenuitscheiding in de faeces: 10 mgr. urobiline in 24 uur.

Wanneer men het haemoglobinegehalte en het aantal erythrocyten beschouwd, is de anaemie genezen, maar uit het uitgebreidere onderzoek blijkt, dat er nog duidelijk enkele kenmerken zijn van een ijzerdeficientie: lage kleurindex, klein celvolume, de Price-Jones-curve vertoont, hoewel minder sterk, nog een duidelijke anisocytose, met een neiging tot cellen van een geringere diameter. Verder ziet men, dat de zoutzuursecretie der maag zich begint te herstellen en dat de galkleurstoffenuitscheiding normaal is geworden.

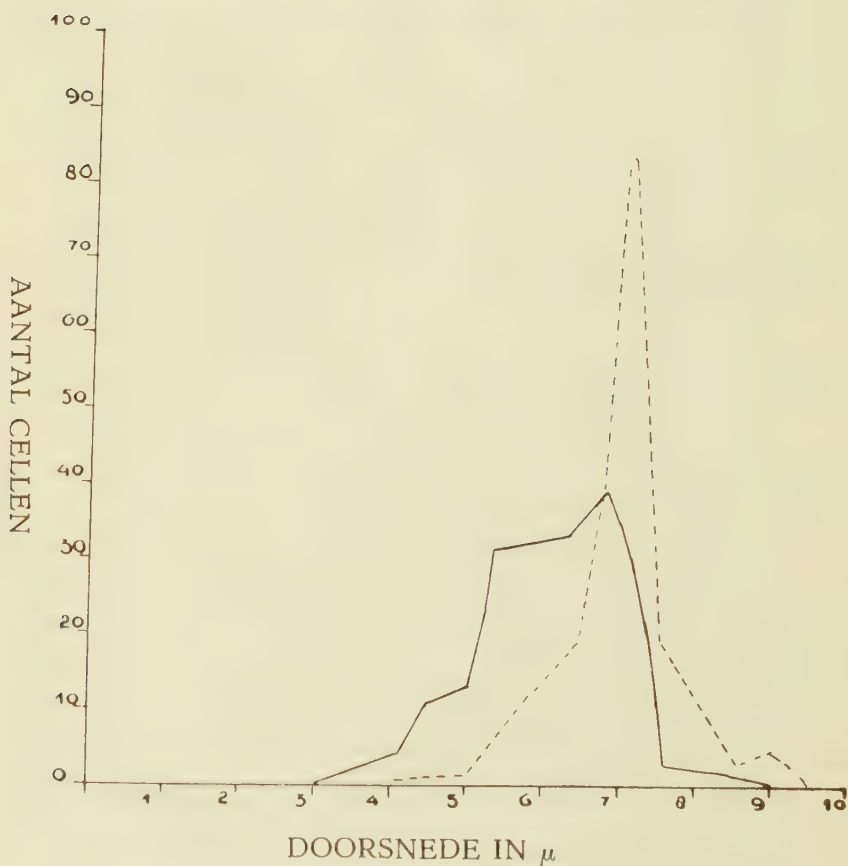
II. Tj.B. ♀ 10 maanden; alimentaire ijzerdeficiëntie anaemie.

II. Tj.B. PRICE JONES' CURVE.

— VOOR DE GENEZING

---- NA DE GENEZING

ALIMENTAIRE HYPOCHROME ANAEMIE



Anamnese: Volgens de moeder is het kind de laatste maanden erg bleek; ze vindt het niet ziek, het speelt en is opgewekt. Wel zijn er klachten over een zeer slechten eetlust met nu en dan braken. Wat de defaecatie betreft, patiëntje is nu en dan licht geobstipeerd.

De geboorte heeft normaal en op tijd plaats gevonden.

Als voeding heeft ze twee maanden borstvoeding gehad, daarna borst- + bijvoeding en vanaf de derde maand geheel kunstmatige voeding met melk-watermengsels. Zoo kreeg zij den laatsten tijd 5 x daags 200 gram $\frac{2}{3}$ melk, $\frac{1}{3}$ water met 2 eetlepels meel en 2 eetlepels suiker. Bijvoeding in den vorm van middageten en vruchten heeft patiëntje vrijwel niet gehad; wanneer haar dit nu en dan eens werd aangeboden, weigerde ze.

In de voorgeschiedenis en familieanamnese vinden we verder geen bijzonderheden.

Status praesens: Wasbleek kindje; matigen voedingstoestand (72 c.M., 7.740 K.G.). Stemming goed. Spierstelsel hypotoon; beenstelsel enkele rhachitische stigmata; slijmvliezen slecht geïnjecteerd; geen icterus; lymphatisch apparaat geen afwijkingen. Hart: aan alle kleppen een systolisch geruisch; longen geen afwijkingen; lever normaal van grootte en consistentie; milt duidelijk voelbaar, niet erg vast van consistentie. Urine geen afwijkingen.

Tijdens het verblijf in de kliniek aanvankelijk slechte eetlust; temperatuur nu en dan febriel, zonder dat hiervoor een infectie als oorzaak is te vinden.

Resultaten van het anaemieonderzoek (8 Januari 1940).

Bloedbeeld: haemoglobine 4.2 gram per 100 cc.
erythrocyten 3.350.000 per m.M.³
leucocyten 13.200 per m.M.³
differentiële telling: segmentk. 18 %, lymphoc. 79 %, plasmac. 2 %, monoc. 1 %; anisocytose, poikilocytose en polychromasie der roode cellen.

Kleurindex: 0.42.

Celgrootte: celvolume $48\mu^3$;

Price-Jonescurve: de top is iets naar links verschoven en ligt bij 6.8μ , verder toont de Price-Jonescurve een duidelijke anisocytose (breede basis).

Reticulocytengetal: 18 $\frac{0}{100}$.

Sternumpunctaat: myeloblasten 2 %, promyeloc. 3 %, myeloc. 3 %, eosinoph. $2\frac{1}{2}$ %, jeugdv. 9 %, segmentk. $14\frac{1}{2}$ %, lymphoc. 3 %, monoc. $\frac{1}{2}$ %, normoblasten 60 %.

Ijzergehalte van het bloedserum: 25 γ per 100 cc.

Reactie van Heijmans van den Berg in het bloedserum: direct negatief, indirect niet af te lezen, zeker niet verhoogd.

Galkleurstoffenuitscheiding: urine een spoor urobiline, faeces 11 mgr. urobiline per 24 uur.

We vinden hier dus, evenals in het vorige geval, het beeld van een ijzerdeficientie anaemie. Ook hier weer een lage kleurindex, een klein celvolume der erythrocyten, een neiging tot een kleineren diameter der roode bloedcellen, en normoblastische bloedvorming

en een goede reactie van het roode bloedvormende weefsel in het beenmerg. Het ijzergehalte van het bloedserum is laag.

De eenige verschillpunten met het vorige geval zijn, dat deze anaemie sterker is en in de tweede plaats, dat de galkleurstoffenuitscheiding vergeleken met het lage haemoglobinegehalte zeker iets verhoogd is, terwijl deze in het vorige geval aan den lagen kant was.

De oorzaak van het ijzergebrek in dit geval is weer alimenterair, n.l. een ijzerarme voeding.

Als therapie heeft dit kind in het begin een bloedtransfusie gekregen om de anaemische toestand zoo snel mogelijk te verbeteren; verder heeft de behandeling bestaan uit een gemengde vitaminerijke voeding met een beperking van de hoeveelheid melk en 3 x daags 75 mgr. lactas ferrosus.

Oorspronkelijk bleek het kind de lactas ferrosus slecht te verdragen en vertoont zij een dyspepsie, zoodat we de medicatie tijdelijk hebben moeten stopzetten, waarna weer voorzichtig is begonnen met 2 x 50 mgr. lactas ferrosus. De anaemie is eerst verbeterd door de bloedtransfusie en de lactas ferrosus, daarna is er een stilstand in de verbetering gekomen in den tijd, waarin geen ijzer is gegeven, waarna weer een langzame stijging is begonnen met 2 x 50 mgr. lactas ferrosus. Daar deze verbetering met lactas ferrosus zeer aarzelend ging, hebben we tenslotte ascorbinezuur ijzer (Ferro 66) gegeven, waarna een snelle verbetering is gevolgd.

Het verloop van de anaemie is in onderstaande tabel samengevat:

therapie	datum	haemoglobine	erythrocyten	K.I.
—	8—1—'40	4.2 gr. per 100 cc	3.350.000 per m.M. ³	0.42
bloedtransfusie	11—1—'40			
3 x 75 mgr.	12—1—'40	7 „ „ 100 cc	3.940.000 „ „	0.58
lactas ferrosus	16—1—'40	9 „ „ 100 cc	4.630.000 „ „	0.62
geen lactas ferros	22—1—'40	9.5 „ „ 100 cc	4.290.000 „ „	0.72
	29—1—'40	9.4 „ „ 100 cc	4.220.000 „ „	0.73
2 x 50 mgr.	3—2—'40	10.2 „ „ 100 cc	4.540.000 „ „	0.73
lactas ferrosus	8—2—'40	10 „ „ 100 cc	5.010.000 „ „	0.66
Ferro 66	17—2—'40	11.5 „ „ 100 cc	5.100.000 „ „	0.74

Resultaten van een herhaling van het anaemieonderzoek (8-2-'40):

Bloedbeeld: haemoglobine 10 gram per 100 cc.

erythrocyten 5.010.000 per m.M.³

leucocyten 12.400 per m.M.³

Differentiële telling: eosinoph. 3%, staafk. 2%, segmentk. 33%, lymphoc. 61%, Monoc. 1%.

Celgrootte: celvolume der erythrocyten 60μ³;

Price-Jonescurve: de top ligt nu bij 7.2μ en de anisocytose is veel geringer geworden.

Reticulocytengetal: 10⁰/100.

Ijzergehalte van het bloedserum: 35 γ per 100 cc.

Galkleurstoffenuitscheiding: 2.5 mgr. urobiline per 24 uur.

Men ziet dus in dit geval een trage verbetering van de anaemie met lactas ferrosus, zoodat bij het onderzoek op 8 Februari de kenmerken van een ijzergebrek nog duidelijk aanwezig zijn en ook het ijzergehalte van het bloedserum nog laag is, hoewel er reeds een verbetering is opgetreden. Met „Ferro 66” wordt daarna een snelle verbetering gezien en het serumijzer stijgt dan ook tot 140 γ per 100 cc. Waarschijnlijk hebben ook bij deze anaemie nog resorptiestoornissen een rol gespeeld; dit kan men vermoeden, omdat ook de lactas ferrosus klaarblijkelijk slecht werd geresorbeerd.

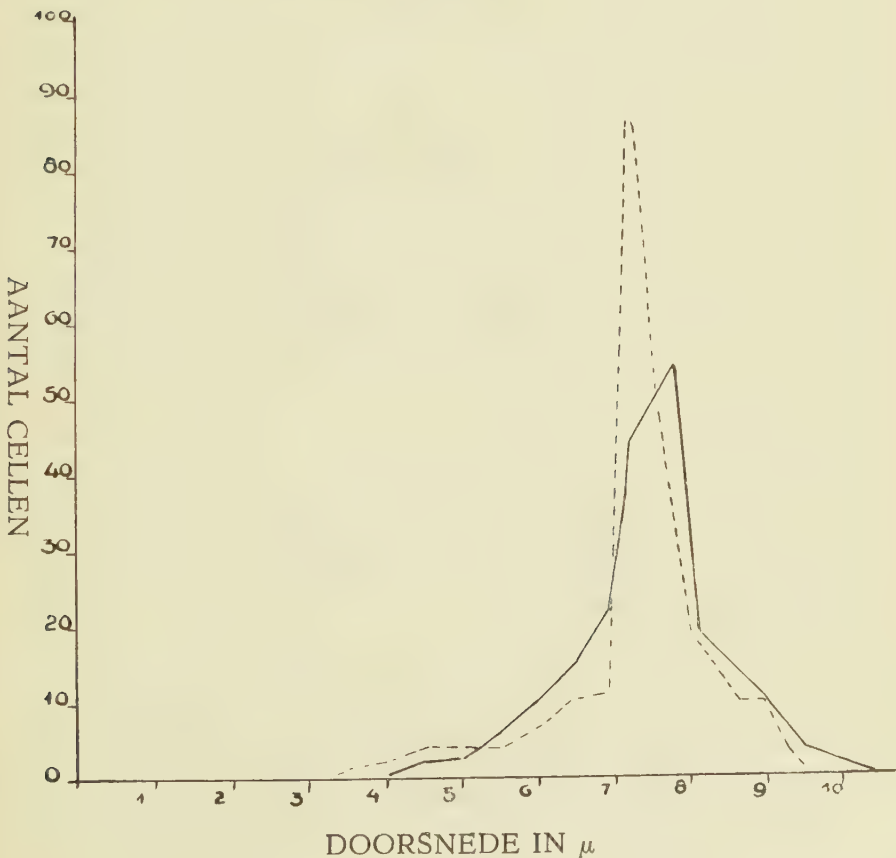
III. J.T.: ♀ 4 maanden; geitenmelkanaemie.

III. J.T. PRICE JONES' CURVE

— VOOR DE GENEZING

---- NA DE GENEZING

GEITENMELKANAEMIE



Anamnese: Het kindje is volgens de ouders al geruimen tijd lusteloos en bleek, maar vooral den laatsten tijd neemt de bleekheid toe. De laatste weken is zij slecht gaan drinken en braakt zij veel. De ontlastingluiers zijn volgens de moeder normaal en nooit dyspeptisch geweest.

De geboorte was op tijd en normaal.

Zij is slechts 14 dagen aan de borst gevoed en daarna ruim 2 maanden met geitenmelk, verdund met water en gekookt met meel en suiker. De laatste 6 weken heeft patiëntje koemelk gekregen en wel 5 x 150 gram (2/3 melk, 1/3 water met 10 gram meel en 15 gram suiker).

In de voorgeschiedenis en de familieanamnese zijn verder geen bijzonderheden te vermelden.

Status praesens: Sterk dystrophische, geelbleeke zuigeling (57 c.M., 4.270 K.G.); slijmvliesen zeer slecht geïnjecteerd, sclerae niet icterisch, in de huid op enkele plaatsen kleine puntvormige bloedinkjes; aan beenstelsel enkele rhachitische stigmata; spierstelsel zeer hypotoon; lymphatisch apparaat geen afwijkingen. Hart: anaemisch geruisch aan alle ostia; longen geen afwijkingen. Buik niet opgezet, lever wat vergroot met een stompen rand, milt tot 1 vingerbreedte onder de ribboog te voelen. Ontlasting normaal, urinesediment geen afwijkingen. Tijdens het verblijf in de kliniek maakt ze een zieken indruk; eetlust slecht, braakt veel; temperatuur nu en dan zeer sterk verhoogd, zonder dat hier een oorzaak voor is te vinden.

Resultaten van het anaemieonderzoek (8-4-'39):

Bloedbeeld: haemoglobine 6 gram per 100 cc.

aantal erythrocyten 1.750.000 per m.M.³

aantal leucocyten 8.600 per m.M.³

aantal thrombocyten 80.000 per m.M.³

Differentiële telling: myelobl. 8 %, promyeloc. 1 %, myeloc. 2 %, basoph. 1 %, eosinoph. 4 %, jeugdv. 20 %, staafk. 4 %, segmk. 34 %, lymphoc. 42 %, monoc. 2 %; op 100 witte cellen: 8 megalobl., 27 pronormobl. en 115 normobl.; in het gekleurde bloeduitstrijkje anisocytose, poikilocytose, polychromasie en een basophile puncteering der roode bloedcellen; een hypersegmentatie der witte bloedcellen.

Kleurindex: 1.15.

Resistentie der erythrocyten: 0.48—0.32 % NaCl;

Celgrootte: celvolume 80 μ^3 ;

De top van de Price-Jonescurve iets naar rechts verschoven, ligt bij 7.6 μ , verder wijst de Price-Jonescurve op een sterke anisocytose;

Reticulocytengetal: 44 $\frac{0}{100}$;

Sternum punctaat: reticulocyten 112 $\frac{0}{100}$. Differentiële telling: myelobl. 12 %, promyeloc. 5 %, myeloc. 6½ %, eosinoph. 5½ %, jeugdv. 6 %, staafk. 6 %, segmentk. 20 %, lymph. 33½ %, plasmacellen ½ %, monoc. 3½ %, op 100 witte cellen 6 megalobl., 28 pronormobl. en 6 normablasten;

Maagsapsecretie: na coffeïnamaaltijd weinig maagsap, waarin wel vrij zoutzuur; te weinig maagsap om een nauwkeurige titratie uit te voeren;

Ijzergehalte van het bloedserum: 125 γ per 100 cc;

Reactie van Heijmans van den Berg in het bloedserum: indirect 0.5 E.

Galkleurstoffenuitscheiding: in de urine een spoor urobiline; in de faeces 35 mgr. urobiline per dag uitgescheiden.

Wanneer we de resultaten van het anaemieonderzoek in dit geval nagaan, blijken we hier te maken te hebben met een anaemiebeeld, zooals dit wordt beschreven bij een gebrek aan leverfactor. We vinden n.l. een anaemie met een verhoogden kleurindex, een groot celvolume der roode bloedcellen en een Price-Jonescurve, waarvan de top naar rechts verschoven is en die tevens een sterke anisocytose aantoont; de bloedvorming is megaloblastisch, hetgeen blijkt uit het gekleurde bloedpreparaat en uit het sternummersg. Ook het witte bloedbeeld toont stoornissen aan in het rijpingsproces van de leucocyten, terwijl de segmentkernige cellen een hypersegmentatie vertoonen, zooals men die ook ziet bij een gebrek aan leverfactor. Ook de thrombocytenvorming is gestoord: we vinden een laag thrombocytengetal.

Het ijzergehalte van het bloedserum is iets verhoogd, evenals ook de reactie van Heijmans van den Berg aan den hoogen kant is, terwijl de galkleurstofuitscheiding met de faeces belangrijk verhoogd is. De bloedafbraak is hier dus zeker vermeerderd, zooals men dat regelmatig vindt bij anaemiën, waarbij een gebrek is aan leverfactor.

Om na te gaan of hier misschien resorptiestoornissen als gevolg van de geitenmelkvoeding zijn aan te toonen, die we verantwoordelijk konden stellen voor het gebrek aan leverfactor hebben we de faeces onderzocht op de aanwezigheid van neutraal vet en vetzuren, die inderdaad iets vermeerderd bleken te zijn. Verder bleek ook hier weer, dat de maagsapsecretie wel gestoord was, hoewel vrij zoutzuur in geringe hoeveelheid in de maaginhoud aanwezig was.

De therapie heeft hier, waar we meenden te maken te hebben met een anaemie door gebrek aan leverfactor, bestaan uit het toedienen van dezen leverfactor in den vorm van een dagelijksche campoloninjectie van 0.5 cc. Als voeding heeft het kind een aangezuurde melkvoeding gekregen.

Als blijkt, dat onze diagnose van een anaemie door gebrek aan leverfactor juist was, bleek de anaemie op de campoloninjecties te reageeren met een sterke

reticulocyten crisis, gepaard gaande met een stijging van haemoglobine en erythrocyten, zooals uit onderstaande tabel blijkt.

datum	reticulo- cytengetal	haemoglobine	erythrocyten	K.I.
8—4—'39	44 ‰	6 gram per 100 cc	1.750.000 per m.M. ³	1.15
11—4—'39	—	5 " " " "	—	
12—4—'39	110 ‰	—	—	
13—4—'39	160 ‰	6.2 " " " "	1.840.000 " "	1.11
14—4—'39	195 ‰	—	—	
15—4—'39	146 ‰	—	—	
16—4—'39	182 ‰	7.8 " " " "	2.370.000 " "	1.08
17—4—'39	388 ‰	—	—	
18—4—'39	174 ‰	9.2 " " " "	3.480.000 " "	0.88
19—4—'39	158 ‰	—	—	
20—4—'39	150 ‰	—	—	
21—4—'39	98 ‰	9.6 " " " "	3.840.000 " "	0.82
22—4—'39	110 ‰	—	—	
24—4—'39	108 ‰	—	—	
25—4—'39	76 ‰	—	—	
3—5—'39	22 ‰	11 " " " "	4.780.000 " "	0.76
10—5—'39	—	12.2 " " " "	4.100.000 " "	0.98

Op 10-4-'39 is de eerste campoloninjectie gegeven.

Op 4-5-'39 is begonnen met 2 x daags 50 mgr. lactas ferrosus.

Ook in het gekleurde bloedpreparaat vindt men evenredig aan de reticulocyten crisis een toename van het aantal normoblasten, terwijl de megaloblasten spoedig verdwijnen, evenals de onrijpe witte bloedcellen.

Patiëntje zelf verandert snel onder de levertherapie, de algemeene toestand wordt veel beter, de temperatuur wordt spoedig normaal, de eetlust goed, het braken houdt op en het kind begint spoedig te spelen. Milt en lever gaan in grootte terug.

Den 3en Mei is het volledige bloedonderzoek herhaald:

Bloedbeeld: haemoglobinegehalte 11 gram per 100 cc;
erythrocyten 4.780.000 per m.M.³
leucocyten 8.000 per m.M.³

Differentiële telling: eosinoph. 1 %, segmentk. 15 %, lymph. 79 %, plasmac. 1 %, monoc. 4 %; er is nog een lichte anisocytose.

Kleurindex: 0.76.

Celgrootte: celvolume $67\mu^3$; Pice-Jonescurve: top bij 7.2μ en een minder sterke anisocytose.

Reticulocytengetal: 22 ‰ .

Sternumpunctaat: reticulocyten 30 ‰ . Differentiële telling: myelobl. $3\frac{1}{2}\%$ promyeloc. 4% , myeloc. $8\frac{1}{2}\%$, basoph. $1\frac{1}{2}\%$, eosinoph. $4\frac{1}{2}\%$, jeugdv. $11\frac{1}{2}\%$, staafk. 15% segmentk. $11\frac{1}{2}\%$, lymphoc. $10\frac{1}{2}\%$, megalobl. $\frac{1}{2}\%$, normobl. 27% , pronormobl. 1% .

Maagsapsecretie:

	hoeveelh. maagsap	vrij HCl	totale aciditeit
$\frac{1}{4}$ uur na koffie maaltijd	14 cc	spoor	3.3
$\frac{1}{2}$ " " " "	12 "	1.4	7.1
$\frac{3}{4}$ " " " "	$\frac{1}{2}$ "	+	niet te titreeren.
1 " " " "	2 "	—	niet te titreeren.

Galkleurstofuitscheiding: urobilinereactie in de urine negatief, urobilinë-uitscheiding met de faeces 10 mgr. per 24 uur.

Er blijkt dus nu een licht ijzergebrek te zijn (lage kleurindex, klein celvolume), waarvoor we nog 2 maal daags 50 mgr. lactas ferrosus hebben gegeven, waarna ook deze deficiëntie snel is verdwenen.

Door de levertherapie zien we dus snel de megaloblastische bloedvorming verdwijnen en overgaan in een normoblastische, terwijl ook de rijpingsstoornis der leucocyten zich snel herstelt. We zien de vermeerderde bloedafbraak onder de levertherapie zeer spoedig teruggaan. Naarmate de anaemie zich herstelt, komt er nog een ijzergebrek aan het licht en zien we de hyperchrome anaemie overgaan in een hypochrome.

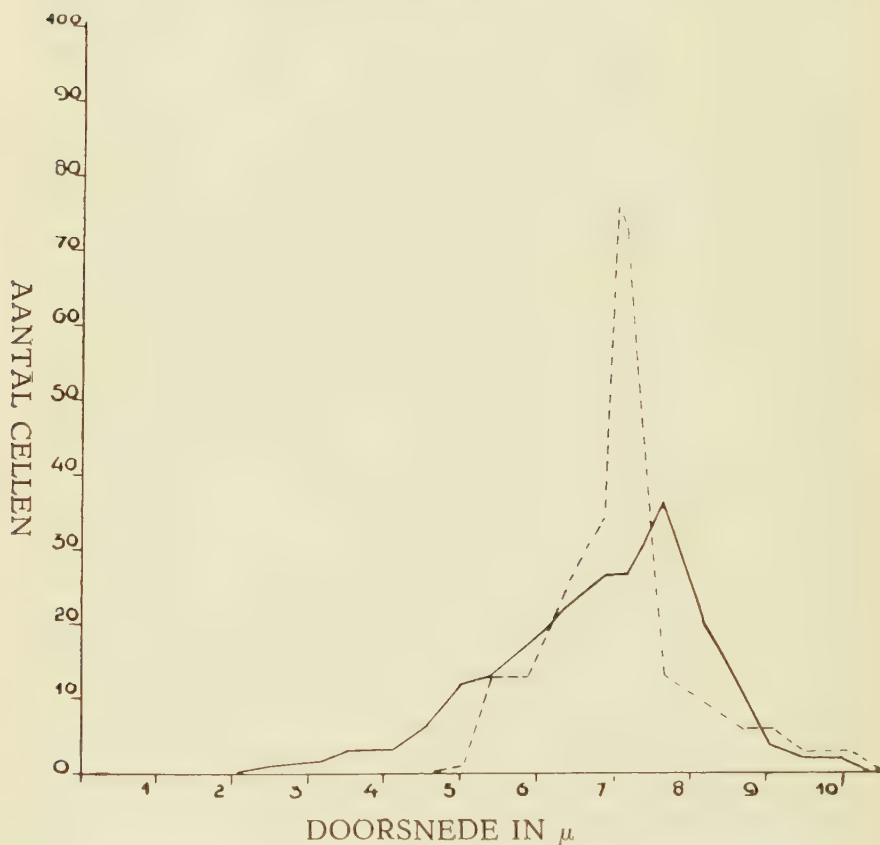
IV. W.T.: ♀ 9 maanden; geitenmelkanaemie.

IV. W.T. PRICE JONES' CURVE

— VOOR DE GENEZING

---- NA DE GENEZING

GEITENMELKANAEMIE



Anamnese: Het kind ziet al geruimen tijd bleek en is huilerig geworden. De laatste 14 dagen is zij erg gaan braken en den dag voor de opname heeft zij een hevige neusbloeding gehad, zoodat de huisdokter een leucaemie vermoedt en patiëntje naar de kliniek stuurt. De verdere gegevens zijn van weinig belang en zeer gebrekkig, doordat de ouders weinig ontwikkelde menschen zijn.

De geboorte van het kind was op tijd en normaal.

Als voeding heeft ze geen borstvoeding gehad, maar steeds vanaf de geboorte geitenmelk, verdund met wat water en gekookt met meel en suiker. De laatste 3 maanden is bijvoeding gegeven in den vorm van middageten, sinaas-appelsap en levertraan. Patiënt is het eenige kind en in de familieanamnese zijn geen bijzonderheden te vermelden.

Status praesens. Sterk dystrophisch kind (67 c.M., 5.520 K.G.); huilerig, weinig actief, intens geelbleeke huidskleur; sclerae niet icterisch; op enkele plaatsen van de huid kleine purpura vlekjes. Spierstelsel hypotoon; beenstelsel lichte rhachitische stigmata; enkele vergroote lymphoempjes aan hals, in de oksels en liezen.

Ademhaling wat frequent; hart een systolische soufflé boven alle ostia; longen geen afwijkingen. Buik wat opgezet; lever even vergroot en iets te vast van consistentie; milt drie vingerbreedten onder den ribbenboog palpabel en voelt vast aan. Urinesediment geen afwijkingen.

Het kind maakt de eerste dagen een zieken indruk en heeft een flink verhoogde temperatuur, waarvoor geen oorzaak is te vinden en die dadelijk teruggaat bij verbetering van de anaemie. Eetlust slecht; defaecatie licht geobstipeerd.

Resultaten van het anaemieonderzoek; (28—2—'40).

Bloedbeeld: haemoglobinegehalte 3 gram per 100 cc,
erythrocyten 1.070.000 per m.M.³,
leucocyten 19.510 per m.M.³,
thrombocyten 45.000 per m.M.³,
Differentiële telling: myelobl. 1 %, myeloc. 3 %, basoph. 1 %, segmentk. 17 %, lymphoc. 77 %, monoc. 1 %; op 100 witte cellen is 1 megalobl., 2 pronormobl. en 20 normoblasten; sterke anisocytose, poikilocytose, polychromasie, basoph.-puncteering; enkele roode bloedcellen met Jolly lichaampjes.

Kleurindex: 0.95 (is hoog voor dezen leeftijd; normaal is 0.8).

Celgrootte: celvolume 90 μ^3 . Price-Jonescurve een sterk verbrede basis en de top iets naar rechts verschoven (bij 7.7 μ).

Reticulocytengetal: 84 $\frac{0}{100}$.

Sternumpunctaat: myelobl. 1½ %, promyeloc. 1½ %, myeloc. 3 %, basoph. ½ %, eosinoph. ½ %, jeugdv. 1 %, staafk. 1 %, segmentk. 10½ %, lymph. 14 %, monoc. ½ %, megalobl. 2½ %, pronormobl. 6½ %, normobl. 57 %.

Maagsapsecretie: na coffeïnamaaltijd zeer geringe maagsapsecretie, waarin vrij HCl negatief (te weinig maagsap voor titratie).

Ijzergehalte van het bloedserum: 275 γ per 100 cc.

Reactie van Heijmans van den Berg: in het bloedserum direct negatief, indirect iets verhoogd, zonder nauwkeurig quantitatief colorimetrisch te zijn af te lezen.

Galkleurstofuitscheiding: in de urine de urobilinereactie flink positief. De urobilineuitscheiding met de faeces: 48 mgr. urobiline per 24 uur.

We vinden hier dus hetzelfde anaemiebeeld, dat doet denken aan een gebrek aan leverfactor, als in het vorige geval, ook weer met een licht verhoogde bloedafbraak. Ook hier weer is de maagsapsecretie gestoord en vinden we bij onderzoek van de faeces te veel vetzuren.

De therapie heeft bestaan in een gemengde voeding met beperking van de hoeveelheid zoete melk. Verder heeft patiëntje eerst een bloedtransfusie gekregen en daarna is begonnen met een pernaemontoeiening per os, zoodat het kind dagelijks een dosis kreeg gelijk aan 100 gr. verse lever.

Het resultaat is opgeteekend in de volgende tabel:

Datum	reticulocyten- getal	haemoglobine	erythrocyten	K.I.
28 Febr. '40	84 ‰	3 gram per 100 cc	1.070.000 per m.M. ³	0.95
4 Mrt. „	40 „	6 „ „ „ „	2.160.000 „ „	0.90
5 „ „	28 „			
6 „ „	30 „			
7 „ „	60 „			
9 „ „	130 „	6.6 „ „ „ „	2.150.000 „ „	1.02
11 „ „	235 „	8.2 „ „ „ „	2.850.000 „ „	0.95
12 „ „	218 „			
13 „ „	178 „	9.4 „ „ „ „	3.040.000 „ „	1.02
14 „ „	160 „			
15 „ „	164 „	9.4 „ „ „ „	3.220.000 „ „	0.96
16 „ „	82 „			
22 „ „	36 „	11.6 „ „ „ „	4.580.000 „ „	0.83

4 Maart 1940 is begonnen met pernaemon per os.

In het gekleurde bloeditstrijkpraeparaat verdwijnen na het begin van de pernaemotherapie spoedig de megaloblasten.

Eind Maart is het volledige onderzoek herhaald:

Bloedbeeld: haemoglobine 11.6 gram per 100 cc,

erythrocyten 4.580.000 per m.M.³,

leucocyten 9.300 per m.M.³,

Differentiële telling: basoph. 1 %, eosinoph. 1 %, staafk. 1 %, segmentk. 23 %, lymph. 75 %, monoc. 1 %; op 100 witte cellen 1 normoblast.

Kleurindex: 0.83.

Celgrootte: celvolume $76\mu^3$. De Price-Jonescurve is naar links gegaan, de top ligt nu bij 7.2μ en de basis is ook reeds smaller geworden.

Reticulocytengetal: 36 ‰.

Maagsapsecretie:

	hoeveelheid	vrij HCl	totale aciditeit
nuchter	enkele druppels	+	—
$\frac{1}{4}$ uur na coffeïne maaltijd	$\frac{1}{2}$ cc	+	—
$\frac{1}{2}$ „ „ „ „	$3\frac{1}{2}$ „	3	20
$\frac{3}{4}$ „ „ „ „	4 „	5	15
1 „ „ „ „	geen maagsap meer te verkrijgen		

Ijzergehalte bloedserum: 44 γ per 100 cc.

Galkleurstofuitscheiding: in urine geen urobiline; de uitscheiding van urobiline met de faeces bedraagt 9.6 mgr. urobiline per 24 uur.

Onder toediening van het leverpreparaat per os ziet men dus dezelfde snelle genezing als in het vorige geval van geitenmelk-anaemie en ook hier treedt ± 7 dagen na het begin van de levertherapie een reticulocyten crisis op. Na afloop van de levertherapie ziet men een latent ijzergebrek, hetgeen blijkt uit het lage ijzergehalte van het bloedserum. De bloedafbraak is onder de levertherapie normaal geworden en ook de maagsapsecretie heeft zich reeds ten deele hersteld.

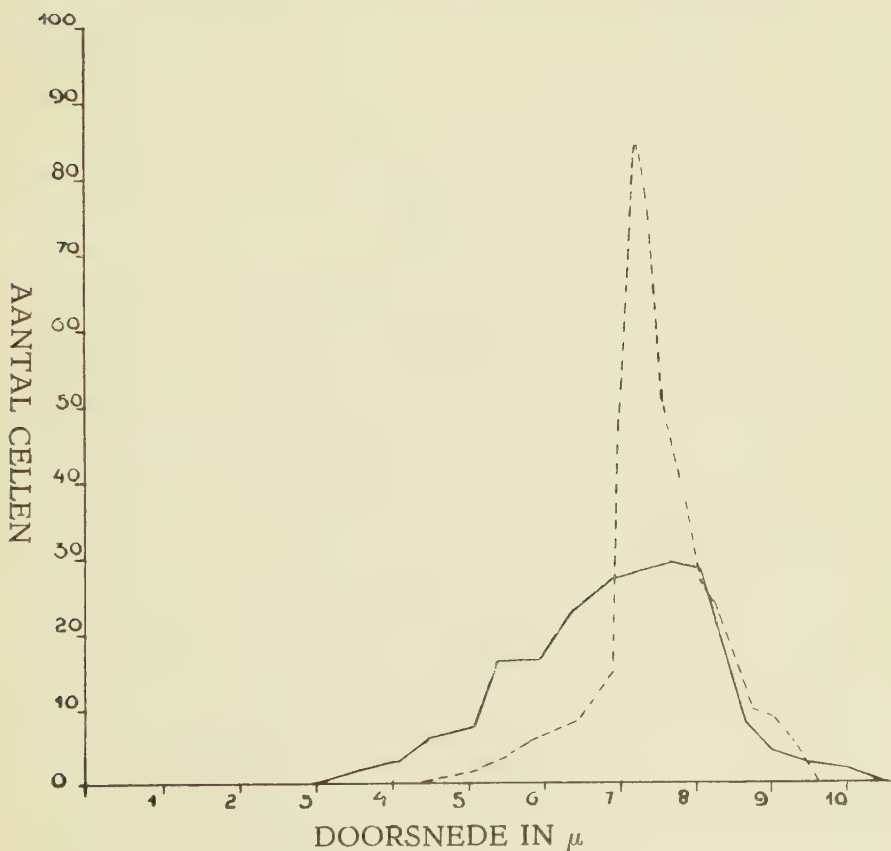
V. A.Sch.: ♀ 10 mnd.; alimentaire-infectieuze anaemie met een plastisch bloedbeeld.

V. A.Sch. PRICE JONES' CURVE

— VOOR DE GENEZING

---- NA DE GENEZING

ALIMENTAIRE HYPERCHROME ANAEMIE



Anamnese: De laatste drie maanden is het kind geleidelijk aan bleek geworden, zonder dat ze een zieken indruk maakte. De moeder is echter ongerust geworden, omdat het kind den laatsten tijd zeer slecht eet en veel is gaan braken. De ontlasting is wat vast van consistentie, echter verder normaal.

Patiëntje is van te voren nooit ziek geweest.

De partus was normaal en op tijd.

Wat de voeding betreft, heeft patiënt 2 maanden volledige borstvoeding gehad, daarna borst- plus bijvoeding. De laatste 5 maanden heeft de voeding bestaan uit 5×200 gram, eerst nog iets verdunde, later onverdunde koemelk met meel en suiker. Op den leeftijd van 7 maanden zijn aardappelen gegeven als bijvoeding, geen groenten. Wel heeft ze wat sinaasappelsap en levertraan gekregen. Een grootmoeder zou overleden zijn aan een bloedziekte; verder zijn er in de familieanamnese geen bijzonderheden.

Status praesens: Goede voedingstoestand (66 c.M., 7.750 K.G.), gelig-bleeke huidskleur; opgewekt, wel teekenen van een spoedig optredende vermoeidheid. Huid: enkele purpura vlekjes; sclerae niet icterisch; spierstelsel hypotoon; beenstelsel graciël met geringe rhachitische stigmata; geen lymphklierzwellingen. Pols: frequent, lichte dyspnoe. Hart: lichte vergrooting van de relatieve hartdofheid, systolische soufflé boven alle ostia; pulmones geen afwijkingen. Buik: weinig opgezet; lever sterk vergroot, rand tot ongeveer de navel, consistentie iets te vast; milt niet voelbaar.

Wassermann bloed negatief.

Katheterurine positieve nucleo-albumine- en albuminereactie, sediment veel leucocyten en bacteriën; agarcultuur van de urine positief en bij nader onderzoek paracolibacillen.

In de kliniek temperatuursverhooging, waarvoor men de urineinfectie verantwoordelijk kan stellen.

Resultaten van het anaemieonderzoek (14 Nov. '39):

Bloedbeeld haemoglobinegehalte $2\frac{1}{2}$ gram per 100 cc,
erythrocyten 950.000 per m.M.³,
leucocyten 11.500 per m.M.³,
thrombocyten 20.000 per m.M.³.
Differentiële telling: myelobl. 5 %, promyeloc. 2 %, myeloc. 1 %, jeugdv. 2 %, segmentk. 29 %, lymphoc. 61 %; op 100 witte cellen 5 normoblasten.

Kleurindex: 1.

Celgrootte: celvolume $42\mu^3$ (waarschijnlijk is deze waarde niet betrouwbaar, omdat als haematokriet een capillaire buis is gebruikt en de aflezing door het lage haemoglobinegehalte moeilijkheden oplevert). Price-Jonescurve sterk verbreede basis en een verschuiving van de top naar rechts (7.7μ).

Reticulocytengetal: 40 ‰.

Sternumpuncta: myelobl. 20 %, promyeloc. $10\frac{1}{2}$ %, myeloc $6\frac{1}{2}$ %, eosinoph. 1 %, jeugdv. 7 %, staafk. $1\frac{1}{2}$ %, lymph. $4\frac{1}{2}$ %, monoc. $\frac{1}{2}$ %, megalobl. 2 %, pronormobl. $2\frac{1}{2}$ %, normobl. $33\frac{1}{2}$ %.

Maagsapsecretie:

	hoeveelheid	vrij HCl	totale aciditeit
Nuchter	0.4 cc	0	25
$\frac{1}{4}$ uur na coffeïne maaltijd	5 "	3	9
$\frac{1}{2}$ " " " "	8 "	10	19
1 " " " "	geen maagsap meer te verkrijgen		

Ijzergehalte van het bloedserum: 209 γ per 100 cc.

Reactie van Heijmans van den Berg in het bloedserum: direct negatief, indirect 0.6 E.

Galkleurstofuitscheiding: urine een spoor urobiline, met de faeces uitgescheiden 50 mgr. urobiline per 24 uur.

Hier bestond dus een anaemiebeeld met een plastisch karakter, dat weer een gebrek aan leverfactor doet vermoeden: de kleurindex is verhoogd voor den leeftijd, de diameter van de cellen is iets vergroot, er is een verhoogd reticulocytengetal en in het sternumpunctaat zijn, hoewel weinig, megaloblasten te vinden. Het rijpingsproces der leucocyten en de thrombocytenvorming zijn gestoord, terwijl de bloedafbraak matig vermeerderd is. De maagsapsecretie is misschien iets aan den lagen kant.

Therapie: De tweede dag na opname vertoont patiëntje een anaemische decompensatie, waarvoor dadelijk een bloedtransfusie wordt gegeven, die na een dag nog eens herhaald wordt; het decompensatiebeeld verdwijnt spoedig. Als voeding wordt een karnemelkvoeding gegeven en als bijvoeding middageten, vruchtensap en Davitamon A en D. De verdere therapie heeft bestaan in 3 x daags 75 mgr. lactas ferrosus en 1 cc campolon intramusculair 1 x daags.

De anaemie herstelt zich goed:

Datum	reticulocyten- getal	haemoglobine	erythrocyten	K. I.
15 — 11 — '39	40 ‰	2½ gr. per 100 cc	950.000	1.00
17 — 11 — '39		4.8 " " " "		
19 — 11 — '39		6.5 " " " "		
22 — 11 — '39	50 "	8 " " " "	1.880.000	1.41
29 — 11 — '39	62 "	8.4 " " " "	2.910.000	0.94
7 — 12 — '39		11 " " " "	4.250.000	0.85
14 — 12 — '39		12.6 " " " "	4.240.000	0.95
22 — 12 — '39		11.2 " " " "	4.350.000	0.85
29 — 12 — '39	4 "	13 " " " "	4.170.000	1.00

De bloedtransfusies werden gegeven 16 en 18 November, de campolon en ijzertherapie werd 18 November begonnen. Nadat de anaemie zich voor een deel hersteld had, werd als behandeling van de pyurie een amandelzuurtherapie gegeven, waardoor de urine spoedig steriel werd.

Het eindonderzoek 29 Dec. '39 heeft de volgende resultaten gegeven:

Bloedbeeld: haemoglobine 13 gram per 100 cc,
erythrocyten 4.170.000 per m.M.³,
leucocyten 8.000 per m.M.³,
Differentiële telling: eosinoph. 2 %, staafk. 2 %, segmentk. 32 %, lymphoc. 60 %, monoc. 4 %.

Kleurindex: 1.

Celgrootte: celvolume 81 μ³. De Price-Jonescurve heeft een smallere basis gekregen en de top is naar links gegaan en ligt nu normaal bij 7.2 μ.

Reticulocytengetal: 4 ‰.

Ijzergehalte bloedserum: 71 γ per 100 cc.

Reactie van Heijmans van den Berg in het bloedserum: direct negatief, indirect niet meer af te lezen.

Galkleurstofuitscheiding: per 24 uur wordt met de faeces 5.6 mgr. urobiline uitgescheiden.

Deze anaemie heeft zich hersteld, zonder dat het beeld is opgetreden van een ijzergebrekanaemie, waarschijnlijk omdat met de levertherapie een ijzertherapie is gecombineerd.

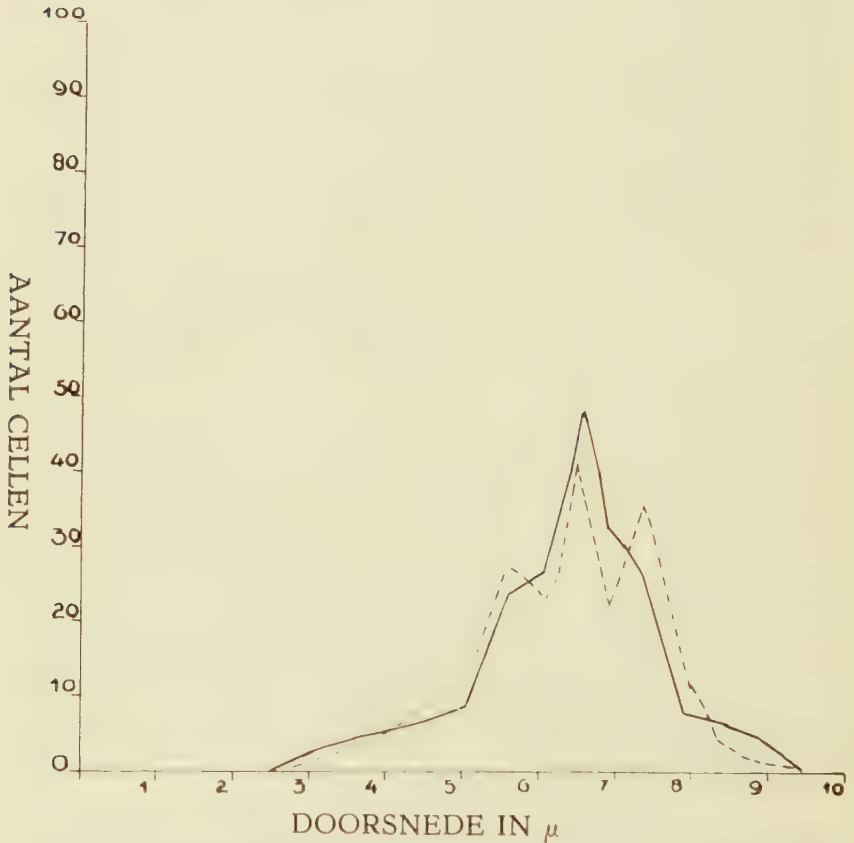
VI. Tr. Z.: 10 maanden; haemolytische icterus.

VI. Tr.Z. PRICE JONES' CURVE

— VOOR DE OPERATIE

~~~~~ NA DE OPERATIE

HAEMOLYTISCHE ICTERUS



**Anamnese:** Het kindje heeft eigenlijk vanaf de geboorte niet willen groeien, het heeft altijd bleek gezien en slecht gedronken. De laatste 14 dagen is het den ouders opgevallen, dat ze nog bleeker is geworden en in het geheel niet meer wil eten; ze braakt niet.

De ontlasting is traag, vrij donker gekleurd.

Patiëntje is op tijd en normaal geboren en is nooit ziek geweest. Uit de familieanamnese valt te vertellen, dat de moeder ook altijd bleek zou zien, verder zijn er geen bijzonderheden te vermelden.

Na 3 maanden borstvoeding heeft patiënt melk-watmengsels met meel en suiker gekregen en reeds sedert langeren tijd krijgt ze nu 4 x daags een

bordje pap van volle melk met meel en suiker. Als bijvoeding krijgt ze alleen nu en dan sinaasappelsap en wat rhabarber.

**Status praesens:** Dystrophische zuigeling, te kort voor haar leeftijd (63 c.M., 6.10 K.G.). Geelbleeke huidskleur; slijmvliezen slecht geïnjieerd; sclerae niet icterisch. Spierstelsel zeer hypotoon; beenstelsel lichte rhachitische stigmata; geen lymphklierzwellingen. Hartfiguur normale grootte, systolische soufflé boven alle ostia; longen geen afwijkingen. Buik duidelijk opgezet; lever drie vingerbreedten onder de ribbenboog met een vrij stompe rand; milt zeer groot en vast, reikt tot de crista iliaca sin. Wassermann negatief. Urinesediment geen afwijkingen gevonden.

**Resultaten van het anaemieonderzoek (8 Juni 1937):**

**Bloedbeeld:** haemoglobinegehalte 4 gram per 100 cc,  
erythrocyten: 1.780.000 per m.M.<sup>3</sup>,  
leucocyten 33.000 per m.M.<sup>3</sup>,  
Differentiële telling: myelobl. 4 %, myeloc. 5 %, eosinoph. 3 %, jeugdv. 7 %, staafk. 6 %, segmentk. 31 %, lymphoc. 41 %, monoc. 1 %; op 100 witte cellen 4 megalobl., 55 normoblasten; sterke anisocytose, poikilocytose, polychromasie en basoph. puncteering.

**Kleurindex:** 0.73.

**Celgrootte:** celvolume  $87\mu^3$ .

**Reticulocytengetal:** 120 <sup>0</sup>/100.

**Maagsapsecretie:**

|                                          | hoeveelheid      | vrij HCl | totale aciditeit |
|------------------------------------------|------------------|----------|------------------|
| nuchter                                  | $\frac{1}{2}$ cc | 0        | 0                |
| $\frac{1}{4}$ uur na de coffeïnamaaltijd | 3 cc             | 0        | 7                |
| $\frac{1}{2}$ " " " "                    | $\frac{1}{2}$ cc | 0        | 10               |
| $\frac{3}{4}$ " " " "                    | $\frac{1}{2}$ cc | 0        | 10               |
| 1 " " " "                                | de maag is leeg  |          |                  |

**Reactie van Heijmans van den Berg in het bloedserum:** direct negatief, indirect  $0.62 E = 0.31$  mgr. %.

**Galkleurstofscheiding:** urine een spoor urobiline aanwezig.

Uit dit onderzoek blijkt dus een hypochrome anaemie met een vrij groot celvolume der erythrocyten; de bloedaanmaak is buitengewoon levendig; er zijn in het periphere bloed ook enkele megaloblasten te vinden en de bloedafbraak lijkt licht vermeerderd.

We meenden hier te maken te hebben met een alimentaire anaemie, evenals in het vorige geval V en meenden, dat een ijzergebrek en een gebrek aan leverfactor (misschien door een resorptiestoornis) beide in het spel waren.

Het kind werd dan ook behandeld met een gemengde voeding met beperking der hoeveelheid zoete melk, verder kreeg ze meerdere malen een bloed-

transfusie en er werd om den dag 0.5 cc pernaemon intramusculair gegeven, tenslotte kreeg ze nog 3 x daags 50 mgr. lactas ferrosus.

Deze therapie had niet het gewenschte resultaat, zooals uit onderstaande tabel over het verloop der anaemie blijkt:

| Datum      | reticulocytengetal               | haemoglobine     | erythrocyten                    | K. I. |
|------------|----------------------------------|------------------|---------------------------------|-------|
| 8 Juni '37 | 120 <sup>0</sup> / <sub>00</sub> | 4 gr. per 100 cc | 1.780.000 per m.M. <sup>3</sup> | 0.73  |
| 14 " "     | —                                | 5.3 " " " "      | 2.730.000 " "                   |       |
| 16 " "     | 125 "                            | 4.3 " " " "      | 2.080.000 " "                   |       |
| 21 " "     | 56 "                             | 5.3 " " " "      | 2.850.000 " "                   |       |
| 24 " "     | 23 "                             | 5.4 " " " "      | 2.790.000 " "                   |       |
| 26 " "     | 88 "                             | 5.3 " " " "      | 2.580.000 " "                   |       |
| 1 Juli '37 | 20 "                             | 6.3 " " " "      | 3.120.000 " "                   |       |
| 6 " "      | 72 "                             | 5.3 " " " "      | 2.450.000 " "                   |       |
| 10 " "     | —                                | 5.9 " " " "      | —                               |       |
| 13 " "     | —                                | 5.6 " " " "      | 2.440.000 " "                   |       |
| 20 " "     | 80 "                             | 5.3 " " " "      | 2.580.000 " "                   |       |
| 4 Aug. '37 | 66 "                             | 5.6 " " " "      | 2.710.000 " "                   |       |
| 7 " "      | miltexirpatie                    |                  |                                 |       |
| 30 " "     | 6 <sup>0</sup> / <sub>00</sub>   | 10 " " " "       | 4.900.000 " "                   |       |

De bloedtransfusies zijn gegeven op de volgende data: 11/6, 18/6, 28/6, 7/7, 24/7, 30/7, 6/8 en 13/8.

Ook het gekleurde bloedpreparaat bleef steeds zeer veel onrijpe roode bloedcellen en ook enkele onrijpe witte bloedcellen vertoonen.

Patiëntje zelf ging er slechter uitzien, de gewichtslijn bleef aarzelen, de eetlust was slecht en de milt werd groter.

Het niet reageeren op de gebruikelijke therapie deed ons twijfelen aan de gestelde diagnose. Er was een incongruentie tusschen de zeer sterke bloedaanmaak en de naar onze aanvankelijke meening slechts licht vermeederde bloedafbraak, terwijl toch het haemoglobinegehalte en het aantal erythrocyten niet toenamen. Ook de groote milt deed een sterkere bloedafbraak vermoeden. Daarom werd een nauwkeuriger onderzoek ingesteld naar de bloedafbraak, waarbij het volgende werd gevonden:

Galkleurstoffscheiding met de faeces: 170 mgr. urobiline per 24 uur.

Deze bevinding wees dus op een zeer sterk verhoogde bloedafbraak.

Om nu de oorzaak van deze sterke bloedafbraak op te sporen, werd eerst gezocht naar malaria parasieten, welk onderzoek telkens negatief uitviel.

Wegens de mogelijkheid van een haemolytische icterus werd vervolgens een nader onderzoek ingesteld naar:

1e. de resistentie der erythrocyten: 0.72 % NaCl—0.32 % NaCl;

2e. de celgrootte: de Price-Jonescurve blijkt naar links verschoven te zijn, de top ligt bij  $6.5\mu$ .

De diagnose haemolytische icterus stond dus wel vast.

Den 17en Augustus werd de milt geëxtirpeerd, waarna een snelle genezing volgde zonder verdere therapie. Begin September wordt het volledig onderzoek herhaald:

**Bloedbeeld:** haemoglobinegehalte 10 gram per 100 cc,  
erythrocyten 4.900.000 per m.M.<sup>3</sup>,  
leucocyten 9.100 per m.M.<sup>3</sup>,  
Differentiële telling: basoph.  $\frac{1}{2}$  %, eosinoph. 1 %, staafk.  
 $1\frac{1}{2}$  %, segmentk. 18 %, lymph.  $66\frac{1}{2}$  %, monoc.  $10\frac{1}{2}$  %.

**Kleurindex:** 0.82.

**Celgrootte:** de Price-Jonescurve vertoont nu 2 toppen, waarvan de eene ligt bij  $6.5\mu$  en de andere bij  $7.4\mu$ .

**Reticulocytengetal:** 6 ‰.

**Resistentie der erythrocyten:** 0.64 % NaCl—0.36 % NaCl.

**Reactie van Heijmans van den Berg in het bloedserum:** direct negatief, indirect niet af te lezen.

**Gaalkleurstoffenuitscheiding:** met de faeces wordt per 24 uur 3 mgr. urobiline uitgescheiden.

Na de miltextirpatie is de anaemie dus snel genezen, de verhoogde bloedafbraak en bloedaanmaak zijn teruggegaan; wel vindt men nog een verlaagde resistentie der erythrocyten (hoewel ook minder sterk verlaagd, dan voor de operatie) en een Price-Jonescurve met 2 toppen.

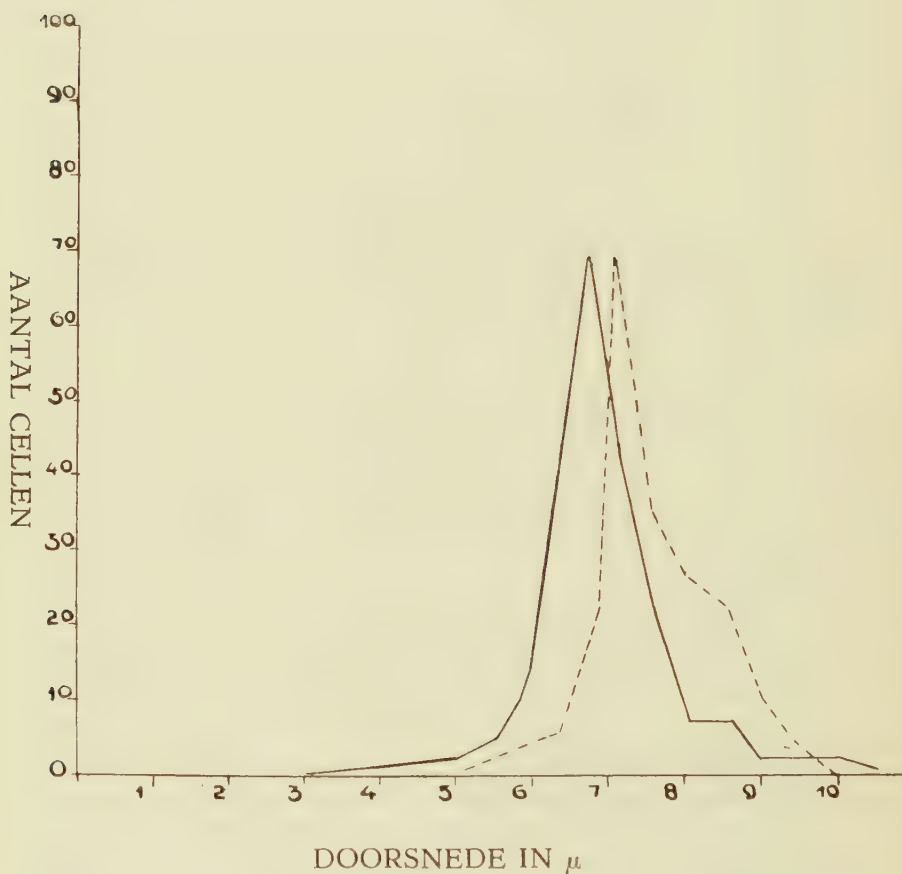
VII. J. H. van der K.: 5 maanden; haemolytische icterus.

VII. J. H. v. d. K. PRICE JONES' CURVE

— VOOR DE OPERATIE 28-1-39

---- NA DE OPERATIE 22-2-39

HAEMOLYTISCHE ICTERUS



**Anamnese:** Reeds vanaf de geboorte ziet het kind bleek en zou het nu en dan wat geel zijn. Toen patiëntje 3 weken oud was is hij reeds voor de behandeling van de bloedarmoede in een ziekenhuis opgenomen. In het verloop van 4 maanden ontving het kind hier 5 bloedtransfusies, die echter niet het gewenste resultaat gaven, telkens daalden na een aanvankelijke stijging het haemoglobinegehalte en erythrocytengetal weer op hun lage waarden, zooals uit onderstaande tabel blijkt:

| Datum       | reticulocytengetal | haemoglobine | erythrocyten                    |
|-------------|--------------------|--------------|---------------------------------|
| 1 Sept. '38 | 20 ‰               | 35 %         | 1.400.000 per m.M. <sup>3</sup> |
| 6 " "       |                    | 37 "         | 1.600.000 " "                   |
| 8 " "       |                    | 39 "         | 1.400.000 " "                   |
| 14 " "      |                    | 34 "         | 1.300.000 " "                   |
| 21 " "      |                    | 62 "         | 2.800.000 " "                   |
| 25 " "      |                    | 55 "         |                                 |
| 13 Oct. "   |                    | 35 "         | 1.300.000 " "                   |
| 20 " "      | 30 "               | 58 "         | 2.300.000 " "                   |
| 3 Nov. "    | 30 "               | 38 "         | 1.600.000 " "                   |
| 10 " "      | 50 "               | 30 "         |                                 |
| 15 " "      |                    | 70 "         |                                 |
| 24 " "      | 50 "               | 52 "         | 2.200.000 " "                   |
| 9 Dec. "    | 30 "               | 36 "         | 1.800.000 " "                   |
| 16 " "      |                    | 58 "         |                                 |
| 6 Jan. '39  | 100 "              | 35 "         | 1.200.000 " "                   |
| 16 " "      |                    | 65 "         | 3.100.000 " "                   |

De bloedtransfusies vonden plaats op de volgende data: 16/9, 16/10, 13/11, 10/12, '38, 14/1 '39. (Deze gegevens werden ons welwillend door den behandelenden arts verstrekt).

In het gekleurde bloeduitstrijkpreparaat waren steeds enkele jonge witte cellen aantoonbaar geweest en een vrij groot aantal normoblasten. Ook was opgevallen, dat de milt in het verloop van deze 4 maanden groter was geworden.

Wegens het geringe succes der behandeling wordt het kind 27 Januari '39 in het Kinderziekenhuis te Groningen opgenomen voor een nader onderzoek naar de aetiologie van deze anaemie.

**Familieanamnese:** Patiënt is het eenige kind van gezonde ouders; in de verdere familie is geen geval van bloedarmoede of geelzucht bekend.

Het kind is 1 maand te vroeg geboren in stuitligging.

Patiëntje heeft 3 weken borstvoeding gehad, daarna borstvoeding met bijvoeding (in den vorm van melk-watmengsels), terwijl hij de laatste 14 dagen geheel kunstmatig is gevoed met karnemelk met 1½ % mel en 4 % suiker; ook kreeg hij wat appelmoes en vruchtensap.

**Status praesens:** Goede voedingstoestand (62 c.M., 5.560 K.G.), maakt weinig zieken indruk; zeer bleek, subicterisch; sclerae licht geel. Beenstelsel: geen rachitische stigmata; spierstelsel: normale tonus; geen lymfklierzwellingen. Pols en respiratie wat frequent. Hartfiguur normale grenzen, lichte systolische soufflé aan de punt; longen geen afwijkingen. Buik even opgezet; lever nauwelijks vergroot; milt sterk vergroot tot 4 vingerbreedten onder den ribbenboog.

Tijdens het verblijf in de kliniek temperatuur nu en dan subfebriel; het drinken matig.

**Resultaten van het anaemieonderzoek** (28 — 1 — '39):

**Bloedbeeld:** haemoglobinegehalte 6.1 gram per 100 cc,

erythrocyten 1.670.000 per m.M.<sup>3</sup>,

leucocyten 9.680 per m.M.<sup>3</sup>.

Differentiële telling: myelobl 2 %, myeloc. 4 %, basoph. ½ %,

eosinoph.  $3\frac{1}{2}\%$ , jeugdv.  $1\%$ , staafk.  $7\frac{1}{2}\%$ , segmentk.  $29\%$ , lymph.  $49\frac{1}{2}\%$ , plasmac.  $1\%$ , monoc.  $2\%$ ; op 100 witte cellen  $2\frac{1}{2}\%$  megalobl.,  $\frac{1}{2}\%$  pronormobl. en  $17\frac{1}{2}\%$  normobl.; sterke anisocytose, poikilocytose, polychromasie en basophile puncteering.

**Kleurindex:** 1.2.

**Celgrootte:** celvolume  $80\mu^3$ . De Price-Jonescurve iets naar links verschoven, de top bij  $6.8\mu$  en de basis verbreed.

**Reticulocytengetal:**  $78\text{ ‰}$ .

**Resistentie der erythrocyten:**  $0.44-0.32\%$  NaCl.

**Sternumpunctaat:** reticulocytengetal  $100\text{ ‰}$ . Differentiële telling: myelobl.  $7\frac{1}{2}\%$ , promyeloc.  $12\frac{1}{2}\%$ , myeloc.  $18\%$ , eosinoph.  $4\frac{1}{2}\%$ , jeugd.  $15\frac{1}{2}\%$ , staafk.  $11\%$ , segmentk.  $8\%$ , lymph.  $21\%$ , plasmacellen  $1\%$ , monoc.  $1\%$ ; op 100 witte cellen  $4\%$  megalobl., 36 pronormobl. en 186 normobl.

**Reactie van Heijmans van den Berg in het bloedserum:** direct negatief, indirect  $1.6$  Eenh. =  $0.8$  mgr.  $\%$ .

**Galkleurstofuitscheiding:** met de faeces 33 mgr. urobiline per 24 uur uitgescheiden.

Uit deze gegevens blijkt een hyperchrome anaemie. De bloedaanmaak is enorm sterk verhoogd (hoog reticulocytengetal en in het sternumpunctaat een zeer sterke reactie van het erythroblastische merg). Deze sterke bloedaanmaak, terwijl toch het haemoglobinegehalte en het aantal erythrocyten gelijk blijven, doet een verhoogde bloedafbraak vermoeden, hetgeen ook het geval blijkt te zijn: de reactie van Heijmans van den Berg is licht verhoogd, de urobilineuitscheiding met de faeces is belangrijk verhoogd.

De roode bloedcellen vertoonen een vrij groot celvolumen en een kleine diameter (Price-Jonescurve), hetgeen wijst op een bolvorm der erythrocyten.

We hebben hier dan ook de diagnose gesteld op een haemolytische anaemie, ondanks de normale resistentie der erythrocyten, welke meer is beschreven en niet de diagnose uitsluit.

Als therapie is toegepast, nadat vooraf 2 bloedtransfusies waren gegeven, een miltextirpatie, die 10 Februari '39 is verricht; hierbij is een groote milt verwijderd met de path. anatomische kenmerken van den haemolytischen icterus. Het patiëntje geneest nu vlot zonder verdere therapie. 20 Februari wordt het onderzoek herhaald na de operatie:

**Bloedbeeld:** haemoglobine  $10.8$  gram per  $100$  cc,

erythrocyten  $3.200.000$  per m.M.<sup>3</sup>,

leucocyten  $6.000$  per m.M.<sup>3</sup>.

Differentiële telling: myelobl.  $1\%$ , eosinoph.  $3\%$ , jeugdv.  $2\%$ , staafk.  $2\%$ , segmentk.  $17\%$ , lymphoc.  $74\%$ , monoc.  $1\%$ , normobl.  $1$  op  $100$  witte cellen.

**Kleurindex:** 1.

**Celgrootte:** celvolume  $64\mu^3$ . De Price-Jonescurve vertoont nog wel een wat breede basis, de top is meer naar rechts gekomen en ligt nu bij de normale waarde van  $7.2\mu$ .

**Reticulocytengetal:** 46 %.

**Resistentie der erythrocyten:** 0.34 %—0.52 % NaCl.

**Reactie van Heijmans van den Berg in het bloedserum:** direct negatief, indirect niet meer af te lezen.

**Galkleurstoffenuitscheiding:** 4.7 mgr. urobiline per 24 uur met de faeces.

Na de miltextirpatie is de vermeerdere bloedafbraak verdwenen, de bloedaanmaak is nog vermeerderd, maar het haemoglobinegehalte en het aantal erythrocyten stijgt snel.

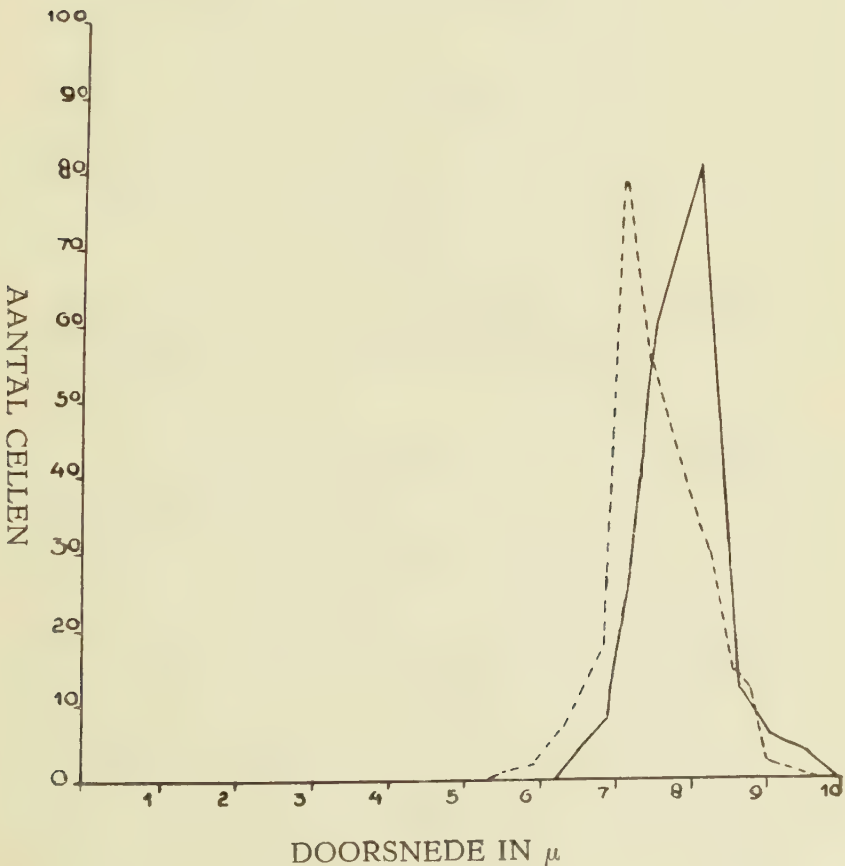
VIII. J. Kr.: oud 3 weken; anaemia neonatorum.

### VIII. J. Kr.: PRICE JONES' CURVE

— VOOR DE GENEZING

---- NA DE GENEZING

ANAEMIA NEONATORUM



**Anamnese:** Ongeveer een week na de geboorte is opgevallen, dat het kindje erg bleek zag; het was tevoren iets geel geweest. Er zijn verder geen klachten; zij drinkt goed, is niet suf; de ontlastingsluiers zijn normaal van kleur en frequentie en ook aan de natte luiers is niets bijzonders opgemerkt.

De vader en moeder zijn gezond, patiëntje is het tweede kind, het andere meisje heeft nooit eenige afwijking vertoond. Ook van de verdere familie zijn geen bijzonderheden te vermelden.

De geboorte was op tijd en normaal.

De voeding is dadelijk kunstmatig geweest: 5 x daags 130 gram van een mengsel van 300 gram melk, 400 gram water en 30 gram suiker.

**Status praesens:** Behoorlijk ontwikkelde zuigeling (54 c.M., 3.150 K.G.); maakt weinig zieken indruk; is bleek met een subicterische bijkleur. Beenstelsel geen afwijkingen; spierstelsel licht hypotoon; geen lymphklierzwellingen. Hart geen afwijkingen; longen volkomen normaal. Buik niet opgezet: lever niet vergroot, milt even voelbaar.

Tijdens het verblijf in de kliniek is de temperatuur nu en dan verhoogd, zonder dat hier een bepaalde oorzaak voor is te vinden. Overigens gedraagt patiëntje zich weinig als een ziek kind, het drinkt goed, wel is er in het begin een lichte braakneiging.

**Resultaten van het anaemieonderzoek (3 Februari 1940):**

**Bloedbeeld:** haemoglobine 5 gram 100 cc;  
erythrocyten 1.500.000 per m.M.<sup>3</sup>,  
leucocyten 6.600 per m.M.<sup>3</sup>,  
thrombocyten 345.000 per m.M.<sup>3</sup>.  
Differentiële telling: myeloc. 1 %, eosinoph. 1 %, jeugdv. 1 %, staafk. 2 %, segmentk. 11 %, lymphoc. 84 %; op 100 witte cellen 16 erythroblasten en wel normoblasten en pronormoblasten. Geringe anisocytose, geen poikilocytose, maar een sterke polychromasie.

**Kleurindex:** 1.1.

**Celgrootte:** celvolume 70  $\mu^3$ . De basis van de Price-Jonescurve is niet verbreed, de top is iets naar rechts verschoven en ligt bij 8.1  $\mu$ , hetgeen echter normaal is voor dezen leeftijd.

**Reticulocytengetal:** 100 ‰.

**Resistentie der erythrocyten:** 0.50—0.32 % NaCl-oplossing.

**Sternumpunctaat:** myelobl. 5 %, promyeloc. 10 %, myeloc. 4½ %, eosinoph. 3 %, jeugd. 4½ %, staafk. 7 %, segmentk. 6 %, lymphoc. 2½ %, normobl. 51 %, pronormobl. 4 %, megalobl. 2½ %.

**Reactie van Heijmans van den Berg in het bloedserum:** direct negatief, indirect 1.16 E = 0.58 mgr. %.

**Ijzergehalte van het bloedserum:** 184  $\gamma$  per 100 cc.

**Galkleurstoffenuitscheiding in de faeces:** per 24 uur 6.8 mgr. bilirubine en 3.2 mgr. urobiline.

Hier dus een anaemie, die kort na de geboorte is opgetreden en waarbij de bloedaanmaak sterk verhoogd is (hoog reticulocytengetal en een groot aantal erythroblasten in het perifere bloed, een overwegend erythroblastisch merg in het sternumpunctaat) en

eveneens de bloedafbraak (verhoogde reactie van Heijmans van den Berg in het bloedserum, verhoogd ijzergehalte van het bloedserum, sterk vermeerderde galkleurstoffenuitscheiding).

Gezien de anamnese, waaruit duidelijk blijkt het kort na de geboorte optreden van een bloedarmoede, nadat een lichte icterus is voorafgegaan en gezien het vinden van een anaemie met een sterke bloedafbraak en een sterke bloedaanmaak, is de diagnose gesteld op den post-haemolytischen vorm van de anaemia neonatorum.

De therapie heeft bestaan in een bloedtransfusie, die den 6en Februari is verricht. Dadelijk daarna is weer de bloedafbraak en de bloedaanmaak nagegaan met de volgende resultaten:

**Bloedbeeld:** haemoglobinegehalte 10.5 gram per 100 cc;  
erythrocyten 2.540.000 per m.M.<sup>3</sup>;  
leucocyten 4.100 per m.M.<sup>3</sup>.  
Differentiële telling: eosinoph. 1 %, staafk. 1 %, segmentk. 7 %, lymphoc. 82 %, plasmac. 2 %, monoc. 7 %. We vinden 1 normoblast op 100 witte cellen.

**Kleurindex:** 1.4.

**Celvolume:** 68 $\mu^3$ .

**Reticulocytengetal:** 16 ‰.

**Reactie van Heijmans van den Berg in het bloedserum:** indirect juist niet meer af te lezen.

**Ijzergehalte van het bloedserum:** 150  $\gamma$  per 100 cc.

**Galkleurstoffenuitscheiding met de faeces:** bilirubine is nog slechts in een spoor in de faeces aanwezig, quantitatief niet meer af te lezen; de urobilineuitscheiding bedraagt per 24 uur 1 mgr. urobiline.

We zien dus dadelijk na de bloedtransfusie het teruggaan van de vermeerderde bloedafbraak en bloedaanmaak, alsof door de bloedtransfusie een stof wordt toegevoegd, die de vermeerderde bloedafbraak stopzet.

Na de bloedtransfusie is het bloed ongeveer op hetzelfde peil gebleven, waarna we hebben geprobeerd met campoloninjecties nog een verbetering te bereiken; hiervan is echter geen succes gezien, zooals blijkt uit onderstaande tabel over het verloop der anaemie.

| Datum       | reticulocytengetal | haemoglobine     | erythrocyten                    |
|-------------|--------------------|------------------|---------------------------------|
| 3 Febr. '40 | 100 ‰              | 5 gr. per 100 cc | 1.500.000 per m.M. <sup>3</sup> |
| 9 " "       | 16 "               | 10.4 " " " "     | 2.540.000 " "                   |
| 14 " "      |                    | 10.6 " " " "     | 3.080.000 " "                   |
| 24 " "      |                    | 10.8 " " " "     | 3.130.000 " "                   |
| 5 Maart "   | 54 "               | 9.6 " " " "      | 2.520.000 " "                   |
| 9 " "       |                    | 10.2 " " " "     | 2.930.000 " "                   |
| 13 " "      |                    | 10.6 " " " "     | 3.360.000 " "                   |
| 21 " "      | 4 "                | 15.8 " " " "     | 5.600.000 " "                   |

De bloedtransfusies zijn gegeven op 6/2 en 13/3 '40.

26 Februari is begonnen met de campolonthérapie. Wegens het niet reageren op de campolonthérapie is besloten nog een bloedtransfusie te geven, die is verricht op 13 Maart 1940.

Den 21en Maart is daarna nog eens het onderzoek herhaald met de volgende resultaten:

**Bloedbeeld:** haemoglobinegehalte 15.8 mgr. per 100 cc,  
erythrocyten 5.600.000 per m.M.<sup>3</sup>,  
leucocyten 12.000 per m.M.<sup>3</sup>.  
Differentiële telling: eosinoph. 4 %, staafk. 2 %, segmentk. 15 %, lymph. 76 %, monoc. 3 %.

**Kleurindex:** 0.93.

**Celgrootte:** celvolume  $68\mu^3$ . De top van de Price-Jonescurve is naar links gegaan en ligt nu bij de normale waarde van  $7.2\mu$ .

**Reticulocytengetal:** 4 0/100.

**Reactie van Heijmans van den Berg in het bloedserum:** direct negatief, indirect niet af te lezen.

**Ijzergehalte van het bloedserum:** 126  $\gamma$  per 100 cc.

**Galkleurstoffenuitscheiding met de faeces:** de bilirubine is negatief in de faeces; per 24 uur wordt 1.53 mgr. urobiline uitgescheiden.

Alleen de bloedtransfusies hebben bij deze anaemie succes gehad, de campolonthérapie heeft geen enkel therapeutisch resultaat gegeven.

## IX. J. U.: 5 weken; anaemia neonatorum.

**Anamnese:** Na de eerste week is het kindje reeds bleek geworden en dit wordt geleidelijk erger. Verder is het den ouders opgevallen, dat hij nu en dan iets geel ziet. De laatste 11 dagen is patiëntje veel gaan braken en hij maakt nu ook veel luiers vuil. Hij drinkt goed, gaat echter in gewicht achteruit.

De ouders zijn gezond; patiëntje is het derde kind en de twee oudere broertjes zijn ook gezond en hebben nooit iets bijzonders vertoond. De geboorte was op tijd en normaal.

**Status praesens:** Opvallend bleek kindje, matige voedingstoestand (56 c.M., 3.910 K.G.). Huid grijsbleek met een icterische bijtint; spier- en beenstelsel geen afwijkingen; aan de hals en in de liezen enkele lymphklierzwellingen. Hart niet vergroot, een lichte systolische soufflé aan alle ostia; longen geen afwijkingen. Buik niet opgezet; lever niet vergroot, leverrand iets stomp; milt duidelijk voelbaar, 1—1½ vingerbreedte onder de ribbenboog, voelt matig vast aan.

In de kliniek maakt patiëntje een vrij goeden indruk, drinkt goed, braakt niet en de ontlastingsluiers zijn normaal. Urine nuclealbumine- en albumine-reactie negatief; sediment geen afwijkingen.

**Resultaten van het anaemieonderzoek** (16 Sept. '39):

**Bloedbeeld:** haemoglobinegehalte 7.2 gram per 100 cc,  
erythrocyten 2.090.000 per m.M.<sup>3</sup>,  
leucocyten 28.650 per m.M.<sup>3</sup>,  
thrombocyten 233.000 per m.M.<sup>3</sup>.  
Differentiële telling: myelobl. 19 %, myeloc. 1 %, basoph. 1 %, eosinoph. 5 %, jeugd. 4 %, staafk. 6 %, segmentk. 45 %, lymphoc. 18 %, monoc. 1 %; op 100 leucocyten 11 normoblasten; sterke polychromasie-anisocytose en poikilocytose; een basophile punctering van sommige erythrocyten.

**Kleurindex:** 1.13.

**Reticulocytengetal:** 126  $\frac{0}{100}$ .

**Sternumpunctaat:** reticulocytengetal 220  $\frac{0}{100}$ . Differentiële telling: myelobl. 32 %, eosinoph. 2½ %, jeugdv. 1 %, staafk. 1 %, segmentk. 21 %, lymphoc. 17½ %, monoc. 1½ %, normobl. 24½ %.

**Ijzergehalte van het bloedserum:** 123  $\gamma$  per 100 cc.

**Galkleurstoffenuitscheiding:** in de urine een spoor urobiline, bilirubine negatief. Met de faeces per 24 uur 7.1 mgr. bilirubine en 3.4 mgr. urobiline uitgescheiden.

Men ziet dus hier weer hetzelfde anaemiebeeld als in het vorige geval, n.l. een anaemie, die ongeveer een week na de geboorte duidelijk is geworden en die een vrij sterk vermeerderde bloedaanmaak en bloedafbraak vertoont. We hebben hier, evenals in het vorige geval, de diagnose gesteld op een anaemia neonatorum posthaemolytica. Eigenaardig is in dit geval de sterke myeloblastenreactie, die ons nog even heeft doen denken aan een leucaemie.

De therapie heeft ook hier bestaan in een bloedtransfusie, waarna dadelijk verbetering is ingetreden. Vervolgens blijft het bloed langen tijd op hetzelfde peil, ondanks een campolontherapie en een ijzertherapie, waarmee 1 week na de bloedtransfusie wordt begonnen. Onder deze gecombineerde lever-ijzertherapie treedt er zelfs na eenigen tijd nog weer een lichte teruggang op, waarom dan ook een tweede transfusie wordt gegeven, die het bloedbeeld normaal doet worden.

Het verloop is in onderstaande tabel samengevat:

| Datum        | reticulocytengetal  | haemoglobine       | erythrocyten                    |
|--------------|---------------------|--------------------|---------------------------------|
| 16 Sept. '39 | 126 $\frac{0}{100}$ | 7.2 gr. per 100 cc | 2.090.000 per m.M. <sup>3</sup> |
| 22 " "       | 104 "               | 12.4 " " " "       | 3.970.000 " "                   |
| 27 " "       | 44 "                | 10.2 " " " "       | 3.440.000 " "                   |
| 5 Oct. '39   | 86 "                | 11.0 " " " "       | 3.280.000 " "                   |
| 10 " "       | 44 "                | 11.2 " " " "       | 3.470.000 " "                   |
| 19 " "       | 44 "                | 11.0 " " " "       | 3.820.000 " "                   |
| 27 " "       | 46 "                | 11.0 " " " "       | 3.100.000 " "                   |
| 3 Nov. '39   | 24 "                | 8.4 " " " "        | 3.030.000 " "                   |
| 4 " "        |                     | 9.4 " " " "        | 3.120.000 " "                   |
| 10 " "       | 10 "                | 12.6 " " " "       | 4.220.000 " "                   |

De bloedtransfusies zijn gegeven 21/9 en 6/11. Met de campolon- en ijzertherapie is 29 September begonnen.

Deze anaemia neonatorum reageert dus evenals de vorige zeer goed op een bloedtransfusie, terwijl een gecombineerde lever-ijzertherapie vrijwel zonder succes blijft.

### Korte samenvatting van de beschreven klinische gevallen.

Beschreven zijn eerst twee gevallen van alimentaire hypochrome anaemie, veroorzaakt waarschijnlijk door een ijzergebrek;

deze zijn ook snel genezen na de toediening van medicamenteus ijzer. De typische kenmerken van een ferriprive anaemie zijn bij deze twee gevallen vrijwel alle aanwezig. De bloedafbraak, gemeten aan de galkleurstoffenuitscheiding, is bij het eene geval licht vermeerderd en bij het andere geval licht verminderd gevonden, hoewel de veranderingen in de galkleurstoffenuitscheiding in beide gevallen gering zijn.

Een lichte vermeerdering van de bloedafbraak bij een hypochrome anaemie is misschien het gevolg van een bij een ijzergebrek minder resistent zijn van de hypochrome erythrocyten (zoals *Heilmeyer* dit heeft verondersteld).

De vermindering van de galkleurstoffenuitscheiding kan het gevolg zijn van het weer gebruiken van de bloedafbraakproducten voor de synthese van nieuw haemoglobine welke mogelijkheid is verondersteld door *Paschkis, Heilmeyer en Josephs*).

Het ijzergehalte van het bloedserum is in beide gevallen van deze hypochrome alimentaire anaemiën verlaagd. Het lage ijzergehalte ontstaat door ijzergebrek en dit ijzergebrek kan weer het gevolg zijn van een ijzerarme voeding of van een stoornis van de ijzerresorptie in het darmkanaal; het kan echter ten deele ook een relatief ijzergebrek zijn, wanneer n.l. de regeneratie in het beenmerg zeer actief is en de ijzerdepôts het ijzer hiervoor niet voldoende kunnen leveren. (*Heilmeyer*).

Als vierde oorzaak voor het lage ijzergehalte is er het lage Hb.-gehalte, waardoor minder Hb. voor afbraak beschikbaar is en dus ook minder ijzer bij de bloedafbraak vrijkomt. (*Thoenes*).

Daarna volgen drie gevallen van alimentaire anaemie, die hyperchroom zijn en een plastisch bloedbeeld vertoonen; twee hiervan zijn veroorzaakt door een geitenmelkvoeding, de derde door een koemelkvoeding plus infectie.

Deze drie anaemiën vertoonen een beeld, zooals men dat ziet bij een gebrek aan leverfactor: ook blijkt bij alle drie de toediening van leverextract een zeer goed therapeutisch effect te hebben en de anaemie te genezen. Wel ziet men soms na de levertoediening nog een ijzergebrek aan het licht treden en de anaemie van een hyperchrome in een hypochrome overgaan, die dan snel geneest door de medicamenteuse toediening van ijzer.

Waarschijnlijk wordt een deficientie van leverfactor bij een deel van deze hyperchrome alimentaire anaemiën veroorzaakt door resorptiestoornissen, zooals o.a. ook *Heilmeyer* meent voor de geitenmelk anaemie.

Bij de alimentaire anaemiën met een plastisch bloedbeeld ziet

men een duidelijke vermeerdering van de bloedafbraak: men vindt een sterke verhooging van de galkleurstoffenuitscheiding, een hoog ijzergehalte (terwijl toch de bloedaanmaak ook actief is) in het serum en een licht verhoogde indirecte reactie van Heijmans van den Berg.

Deze vermeerderde bloedafbraak is wellicht te verklaren door een minderwaardigheid van die erythrocyten, die gevormd worden bij een gebrek aan leverfactor. (*Heilmeijer*).

Geval V en VI zijn gevallen van haemolytische anaemie (s. icterus), die uiterlijk zeer veel gelijken op de gevallen van alimentaire anaemie met een plastisch bloedbeeld; ze hebben ook een vermeerderde bloedafbraak en een verhoogden bloedaanmaak, waarbij jonge roode cellen in het periphere bloed verschijnen door de zeer actieve regeneratie.

Bij een nauwkeurig onderzoek is echter de bloedafbraak nog sterker verhoogd dan bij de alimentaire anaemiën en ook de bloedregeneratie is veel actiever (hooger reticulocytengetal, etc.). Verder vindt men ook de typische kenmerken van de abnormale erythrocyten, n.l. soms een vermeerderde „fragilité”, hoewel deze ook wel eens ontbreekt en verder den bolvorm der erythrocyten gekenmerkt door een normaal celvolume, maar een kleinen diameter der erythrocyten, waardoor de top van de Price-Jones-curve naar links verschoven is, terwijl bij de plastische alimentaire anaemiën de top van de Price-Jonescurve de neiging heeft naar rechts te verschuiven.

Bij deze gevallen van haemolytischen icterus ziet men geen succes van een substitutietherapie door lever of ijzerpreparaten, terwijl men na de bloedtransfusies slechts een tijdelijke stijging ziet van haemoglobine en erythrocyten, die echter ook snel weer worden afgebroken; het maakte zelfs wel eens den indruk in onze gevallen, dat door de bloedtransfusies het bloedafbraakproces nog gestimuleerd werd. Alleen de miltextirpatie heeft in beide gevallen het gewenschte resultaat gegeven.

Tenslotte zijn nog twee gevallen van een anaemia neonatorum beschreven, waarbij er een vermeerderde bloedaanmaak en ook een duidelijk vermeerderde bloedafbraak blijkt te zijn. Waarschijnlijk is de bloedafbraak bij deze gevallen primair (o.a. volgens *Parsons, C. de Lange, Lehndorf, e.a.*) en is de erythroblastische reactie secundair, maar er zijn ook nog altijd enkele onderzoekers (o.a. *Cooley, Blackfan, Baty, Diamond*), die meenen dat de erythroblastische bloedvorming primair is bij deze anaemie en deze zou leiden tot vermeerderde bloedafbraak.

Hoewel deze anaemiën beelden vertoonen, die doen denken aan een gebrek aan leverfactor blijkt toch een leverextracttherapie hier geen succes te hebben en blijken alleen bloedtransfusies een onmiddellijk therapeutisch effect te geven.

Tenslotte valt bij vele van deze anaemiën op, dat hoewel de bloedaafbraak, gemeten aan de galkleurstoffenuitscheiding, flink verhoogd is, de urine slechts weinig urobiline bevat en de indirecte reactie van Heijmans van den Berg in het bloed weinig verhoogd is.



Afb. I.



J. H. v. d. K.

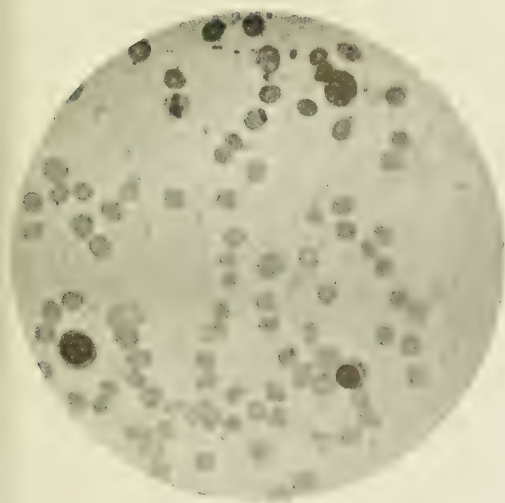
vóór de miltextirpatie (de begrenzinger van lever  
en milt zijn met een dermograaph aangegeven).

Afb. II.



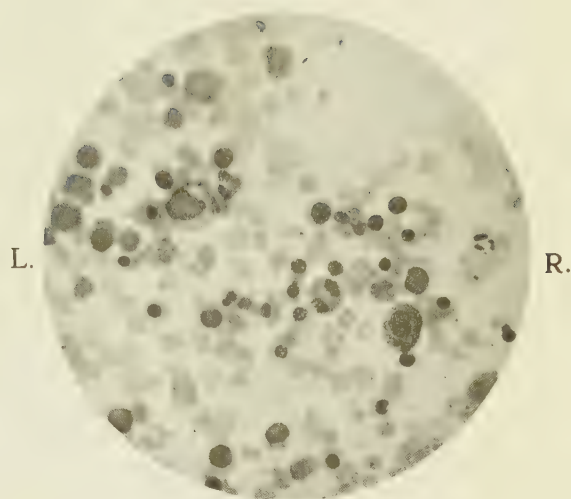
J. H. v. d. K.

Na de miltextirpatie.



Afb. III.

J. H. v. d. K. Peripheer bloedbeeld.



Afb. IV.

J. H. v. d. K. Sternumpunctaat.

1. normoblasten.
2. myeloblast.
3. myelocyten.
4. eosinophile granulocyten.
5. staafkernige granulocyten.
6. segmentkernige granulocyt.
7. cel in mitose.



Afb. IV.

J. H. v. d. K. Sternumpunctaat.



## SAMENVATTING.

Bij de bestudeering van verschillende anaemiën is het van belang, het bloedaanmaak- en bloedafbraakproces nader te bestudeeren. Hierdoor verkrijgt men een inzicht in het ontstaans-mechanisme van de anaemie.

In het medegedeelde onderzoek is in het bijzonder het bloedafbraakproces onderzocht en daarbij zijn vooral die methoden toegepast, die de intensiteit der bloedafbraak quantitatief zouden kunnen bepalen. Daarbij is ons vooreerst gebleken, dat de bepaling der galkleurstoffenuitscheiding (zoowel van het bilirubine (bij jonge zuigelingen) als van het urobiline) een bruikbare methode is om een inzicht te krijgen in de sterkte van de bloedafbraak.

De quantitative bepaling van het bilirubine de faeces werd uitgevoerd volgens een door Giaume en Lanza beschreven methode, waarbij de faeces wordt verwreven in een 1 % keukenzout-oplossing en daarna in dit mengsel de bilirubinehoeveelheid, na toevoeging van alcohol en Ehrlich's reagens colorimetrisch wordt bepaald, ten opzichte van een standaardoplossing van cobaltnitriet.

De urobilinehoeveelheid in de faeces werd door ons bepaald volgens de methode van Terwèn, welke methode door Heilmeijer geschikt is gemaakt voor de photometrische aflezing. Volgens deze methode wordt alle in de faeces aanwezige urobiline met Mohr's zoutoplossing (en natronloog) omgezet tot urobilinogeen. Deze urobilinogeen wordt in aether geëxtraheerd en in het aetherextract quantitatief bepaald door toevoeging van paradimethylbenzaldehyd in een zoutzuur milieu, waardoor een rood gekleurde complexe verbinding ontstaat, waarvan de extinctie wordt afgelezen met de Pulfrich Stufenphotometer.

Als tweede methode, waarmee de intensiteit van de bloedafbraak zou te meten zijn, is bestudeerd de bepaling van het ijzergehalte in het bloedserum en de slotsom daarvan is geweest, dat men, rekening houdende met verschillende bijkomstige factoren, ook de bepaling van het ijzergehalte van het bloedserum kan gebruiken om een vermeerderde bloedafbraak te meten, daar steeds is gebleken, dat bij een vermeerderde haemolyse het serumijzergehalte verhoogd wordt gevonden en naarmate de bloedafbraak sterker is, ook het serumijzergehalte hooger blijkt te zijn.

Bij de techniek van de bepaling van het niet van haemoglobine

afkomstige ijzer in het bloedserum, doet zich steeds weer de moeilijkheid voor van sporen Hb, en dientengevolge Hb-ijzer, die in het serum aanwezig zijn. Volgens de methode o.a. van Fowweather wordt met bijzondere voorzorgsmaatregelen plasma gewonnen, dat vrij is van Hb. Dit plasma wordt dan gedestruëerd en het ijzer tenslotte bepaald als rhodaanijzer. Deze methode bleek mij bij kinderen en vooral zuigelingen niet bruikbaar, in verband met de moeilijker venapunctie, waardoor het plasma niet vrij van Hb. te winnen is.

De methode van Barkan, waarbij Hb.- en niet Hb.-ijzer worden gescheiden door ultrafiltratie is door de langdurigheid van de ultrafiltratie niet goed bruikbaar voor klinische doeleinden.

Zoo bleek tenslotte het meest bruikbaar de methode van de eiwitpraecipitatie met trichloorazijnzuur, waarbij met het serum-eiwit tevens het haemoglobine wordt neergeslagen en waarbij dan het ijzer wordt bepaald in het eiwitvrije filtraat. Deze methode is toegepast o.a. door Heilmeijer, Thoenes en Aschaffenburg. Het ijzer kan men dan tenslotte bepalen als orthophenanthroline ijzer (Heilmeijer), rhodaanijzer (o.a. Thoenes) of als ijzerthioacetaat (Tompsett).

De bepaling met o. phenanthroline volgens Heilmeijer heeft ons geen goede resultaten gegeven, terwijl de bepaling met thioazijnzuur waarschijnlijk geen voordeelen heeft boven de rhodaanmethode en tevens enkele praktische bezwaren heeft.

Derhalve is in het medegedeelde onderzoek voor de ijzerbepaling gebruik gemaakt van de oorspronkelijke methode van Thoenes en Aschaffenburg, waarbij het serum-eiwit wordt neergeslagen met trichloorazijnzuur en in het eiwitvrije filtraat het ijzer wordt bepaald als ijzerrhodanide, dat wordt geëxtraheerd in isoamyl-alcohol (Thoenes gebruikte aceton als extractiemiddel). Deze methode is geschikt gemaakt voor de aflezing met de Pulfrich Stufenphotometer.

Beide methoden voor het quantitatief nagaan van de bloedafbraak n.l. de bepaling van de galkleurstoffenuitscheiding in de faeces en de bepaling van het ijzergehalte van het bloedserum zijn toegepast bij een aantal kinderen met verschillende vormen van een anaemie en vergeleken met de andere gegevens van het anaemieonderzoek bij deze kinderen; tevens zijn deze waarden bij een aantal normale kinderen bepaald als vergelijkmateriaal.

Daarbij ben ik tot de overtuiging gekomen, dat deze methoden het inzicht in de factoren welke bij een bepaalde anaemie een rol spelen, kunnen verruimen. Zij hebben ons dikwijls geholpen bij

het stellen der juiste diagnose en bij het uitzoeken van een goede therapie.

**Conclusies:**

1. De bepaling van de galkleurstoffenuitscheiding in de faeces en de bepaling van het ijzergehalte van het bloedserum zijn beide bruikbare methoden om een indruk te krijgen over de bloedafbraak bij kinderen.
2. Het niet verhoogd zijn van het indirecte bilirubinegehalte in het bloedserum en het afwezig zijn van de urobilinereactie in de urine mag men bij jonge kinderen niet beschouwen als een bewijs voor het afwezig zijn van een verhoogde bloedafbraak.
3. De bepaling van de bloedafbraak met de quantitatieve methoden geeft ons een beter inzicht in het mechanisme van veel kinderanaemiën en is in enkele gevallen een belangrijk hulpmiddel gebleken bij het stellen der juiste aetiologische diagnose.

# LITERATUUR OPGAVE

In het proefschrift aangehaalde publicaties:

- Barkan*: Ztschr. f. physiol. chemie, 148, 1925, blz. 124.  
 " " " " " 171, 1927, blz. 179 en 194.  
 " Archiv. f. Path. und Pharmak., 136, 1928, blz. 278.  
 " Ztschr. f. physiol. chemie, 216, 1933 blz. 1 en 17.  
 " " " " " 221, 1933 blz. 241.  
 " " " " " 236, 1935 blz. 197.  
 " " " " " 239, 1935 blz. 97.  
 " " " " " 244, 1936 blz. 81 en 257.  
*Bass, Denzer, Hermann, Merritt*: Am. J. Dis. Childr., 27, 1924 blz. 433.  
*Belonogowa*: Deutsch. Arch. f. Klin. Med., 162, 1928 blz. 297.  
*Birk*: Monatschr. f. Kinderh., 57, 1933 blz. 169.  
*Brown, Mc. Master, Rous*: J. of Exp. Med., 37, 1923 blz. 699 en 733.  
*Fiessinger*: Les Explorations fonctionelles.  
*Fowweather*: Biochem. J. 28, 1934 blz. 1160.  
*Giaume, Lanza*: La Pediatria anno XXXVII, 1929 blz. 519.  
*Glanzmann*: Jahrb. f. Kinderheilk., 84, 1916.  
*Heilmeyer*: Deutsch. Arch. f. Klin. Med. 171, 1931 blz. 123.  
 " Ergbn. der. Inn Med. und Kinderh. 55, 1938 blz. 320.  
*Heilmeyer und Krebs*: Biochem. Ztschr., 222—223, 1930 blz. 352.  
*Heilmeyer und Oetzel*: Deutch. Arch. f. Klin. Med. 171, 1931 blz. 365.  
*Heilmeyer und Plötner*: Das Serumeisen und die Eisenmangelkrankheit (Jena, Fischer 1937).  
*Josephs*: Bull. John. Hopk. Hosp., 55, 1934 blz. 259 en 335.  
*Lichtenstein*: Ned. T. v. Gen. 78, 1934 blz. 1522.  
*Lichtenstein en Terwen*: Ned. T. v. Gen. I 1925 blz. 1272.  
*Lichtenstein en Terwen*: Deutsch. Arch. f. Klin. Med. 149, 1925 blz. 102.  
*Locke, Main, Roshbash*: J. of Clin. Invest. 11, 1932 blz. 527.  
*Moore, Arrowsmith, Quilligan, Read*: J. of Clin. Invest., 16, 1937 blz. 613.  
*Morawitz, Kühl*: Klin. Wchschr. 4, 1925 blz. 7.  
*Opitz und Choremis*: Jahrb. f. Kinderh., 115, 1927 blz. 23.  
*Paschkis*: Ergebn. der Inn. Med. und Kinderh., 45, 1933 blz. 682.  
*Sachs, Adler*: Ztschr. Exp. Med., 31, 1923 blz. 398.  
*Singer*: Ztschr. Exp. Med., 71, 1930 blz. 137.  
*Terwen*: Acad. Proefschrift (Amsterdam), 1924.  
*Thoenes*: Monatschr. f. Kinderheilk., 73, 1938 blz. 197.  
*Thoenes und Aschaffenburg*: Abhandl. aus der Kinderh. und ihren Grenzgeb. Beih. zum Jahrb. f. Kinderh., 35, 1934.  
*Tompsett*: Biochem. J. 28, 1934 blz. 1538.  
*Vahlquist*: Acta paediah., XXV, 1939 blz. 302.  
*Whipple*: Arch. Int. Med., 29, 1922 blz. 711.

Verdere, in verband met het onderwerp, gelezen publicaties:

- Appelberg—Ulfsparr*: Icterus gravis neonatorum and Anemia neonatorum. Acta paediah. XXIV 1939.  
*Bachmann*: Macrocytic hyperchromic Anemia in early Infancy. Am. J. Dis. Childr. 52, 1936 blz. 633.  
*v. Creveld*: Diameter of red blood cells of premature infants and of those born at full term. Am. J. Dis. Childr., 44, 1932 blz. 701.

- v. Creveld, Heybroek*: Anaemie van moeder en kind. Ned. T. v. Gen. 11, 1935 blz. 2206.
- Debré, Lamy, Séé, Schrameck*: Congenital and familial hemolytic disease in children. Am. J. Dis. Childr., 56, 1938 blz. 1.
- Fanconi*: Die primären Anämien und Erythroblastosen im Kindesalter. Monatschr. f. Kinderh., 68, 1937 blz. 129.
- Fanconi*: Die verschiedenen Formen der primären haemolytischen Anämien. Arch. f. Kinderh. 117, 1939 blz. 1.
- Gyorgy*: Beitrag zur Pathogenese der Ziegenmilchanämie. Ztschr. f. Kinderh., 56, 1934 blz. 1.
- Heilmeyer*: Erkennung und Behandlung der Anämien. Ergebn. der Inn. Med. und Kinderh. 55, 1938 blz. 320.
- Huenekens*: Anemia of the Newborn. J. of Pediatr., 9, 1936 blz. 427.
- Kirimlides*: Über Anaemia neonatorum. Ztschr. f. Kinderh., 61, 1939 blz. 111.
- C. de Lange*: Weitere Beitrag zur Kenntnis des Icterus familiaris gravior. Jahrb. f. Kinderh., 142, 1934 blz. 255.
- Lehndorf*: Anaemia neonatorum. Ergebn. Inn. Med. und Kinderh., 52, 1937.
- Lehndorf*: Die Erythroblastosen im Kindesalter. Ztschr. f. Kinderh., 56, 1934. blz. 422.
- Letterer*: Das pathologisch-anatomische Bild der Ziegenmilchanämie. Jahrb. f. Kinderh., 130, 1931 blz. 1.
- Pache*: Die Erythroblastose der Neugeborenen als Familienkrankheit. Ztschr. f. Kinderh., 59, 1937 blz. 73.
- Parsons, Hawksly*: The hemolytic Anemias. Archiv. Dis. in Childh., 8, 1933. blz. 85 e.v.
- Rominger, Meyer, Bomskow*: Über die Pathogenese der Ziegenmilchanämie. Ztschr. f. die ges. exp. Med. 89, 1933 blz. 786.
- Schönenberg*: Versuche zur Frage der Ziegenmilchanämie. Monatschr. f. Kinderh., 63/64, 1936 blz. 414.
- Sothmann*: Experimentelle Anämie nach sprueartigen Erkrankung und Vitamine B2. Archiv. f. Kinderh., 104, 1934—'35 blz. 193.
- Spyropoulos*: Contribution à l'étude de l'anémie pseudoleucémique des enfants. Archiv. de Med. des Enfants., 39, 1936 blz. 73.
- Steimann*: Mageninhaltsskurven bei Säuglingen. Monatschr. f. Kinderh., 65/66, 1936 blz. 264.
- Tempka, Braun*: Zur Frage des Mechanismus der gesteigerten Hämolyse und der antihämolytischen Leberwirkung im Verlaufe der perniziösen Anämie. Folia haemat., 45, 1931 blz. 269.
- Vaughan*: The Anaemias. Oxford medical Publications London 1936.
- Waltherd*: Über die Bedeutung des Vorkommens und Fehlens der Haemosiderosis bei Anämien im Säuglings- und Kindesalter. Jahrb. f. Kinderh., 146, 1936. blz. 7.





